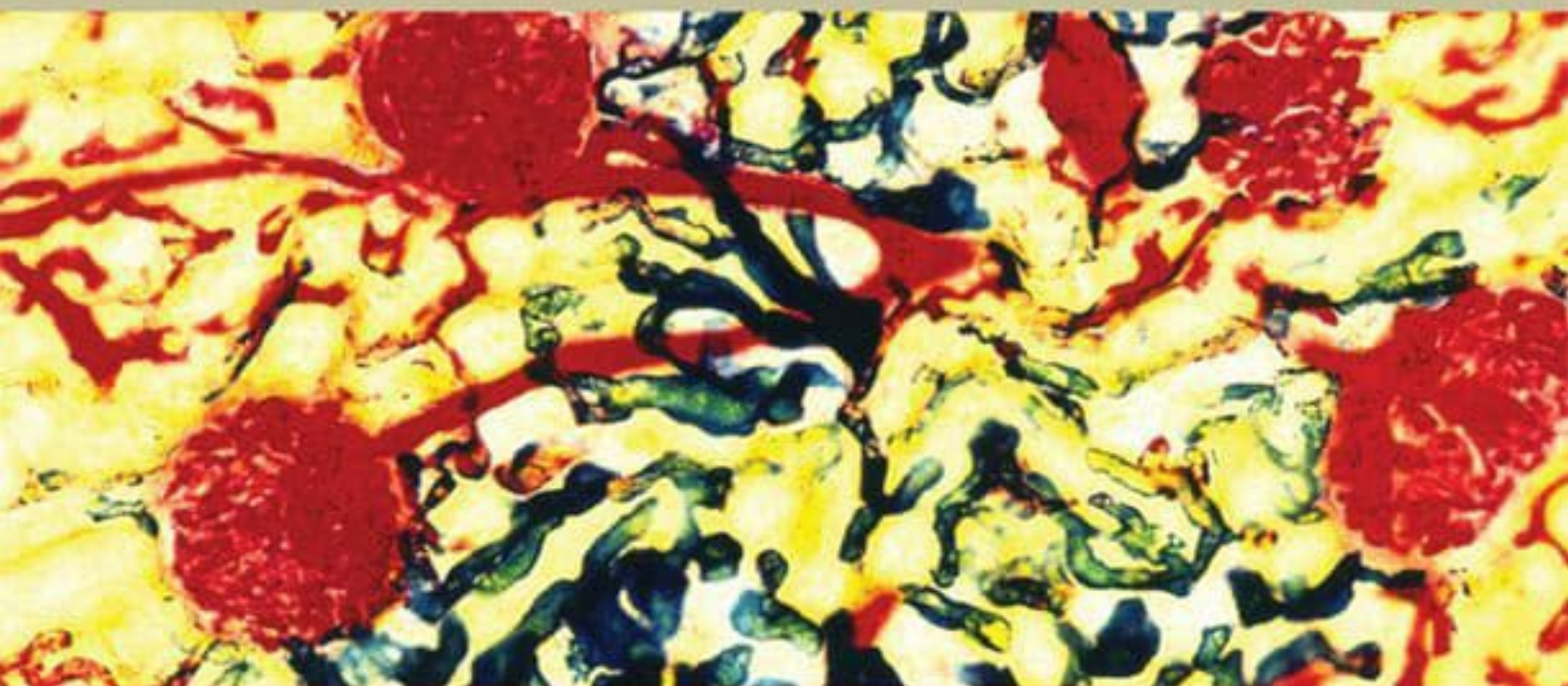


Leslie P. Gartner
James L. Hiatt



TRATADO DE
Histologia
em cores



SAUNDERS



TRADUÇÃO DA 3ª EDIÇÃO

Tratado de Histologia em Cores

Terceira Edição

LESLIE P. GARTNER, PhD

Professor of Anatomy, Department of Biomedical Sciences, Baltimore College of Dental Surgery, Dental School, University of Maryland, Baltimore, Maryland

JAMES L. HIATT, PhD

Professor Emeritus, Department of Biomedical Sciences, Baltimore College of Dental Surgery, Dental School, University of Maryland, Baltimore, Maryland

SAUNDERS

Front Matter

Tratado de Histologia em Cores

3ª Edição

2ª tiragem

LESLIE P. GARTNER, PhD

Professor of Anatomy

Department of Biomedical Sciences

Baltimore College of Dental Surgery

Dental School

University of Maryland

Baltimore, Maryland

JAMES L. HIATT, PhD

Professor Emeritus

Department of Biomedical Sciences

Baltimore College of Dental Surgery

Dental School

University of Maryland

Baltimore, Maryland



Copyright

Do original: Color Textbook of Histology, 3rd edition

© 2007, 2001, 1997 por Saunders

Tradução autorizada do idioma inglês da edição publicada por Saunders – um selo editorial Elsevier Inc.

ISBN: 978-1-4160-2945-8

© 2007 Elsevier Editora Ltda.

Todos os direitos reservados e protegidos pela Lei 9.610 de 19/02/1998.

Nenhuma parte deste livro, sem autorização prévia por escrito da editora, poderá ser reproduzida ou transmitida sejam quais forem os meios empregados: eletrônicos, mecânicos, fotográficos, gravação ou quaisquer outros.

ISBN: 978-85-352-2347-7

Capa

Interface Designers

Editoração Eletrônica

Futura

Elsevier Editora Ltda.

Conhecimento sem Fronteiras

Rua Sete de Setembro, nº 111 – 16º andar

20050-006 – Centro – Rio de Janeiro – RJ

Rua Quintana, nº 753 – 8º andar

04569-011 – Brooklin – São Paulo – SP

Serviço de Atendimento ao Cliente

0800 026 53 40

sac@elsevier.com.br

Preencha a ficha de cadastro no final deste livro e receba gratuitamente informações sobre os lançamentos e promoções da Elsevier.

Consulte também nosso catálogo completo, os últimos lançamentos e os serviços exclusivos no site www.elsevier.com.br

NOTA

O conhecimento médico está em permanente mudança. Os cuidados normais de segurança

devem ser seguidos, mas, como as novas pesquisas e a experiência clínica ampliam nosso conhecimento, alterações no tratamento e terapia à base de fármacos podem ser necessárias ou apropriadas. Os leitores são aconselhados a checar informações mais atuais dos produtos, fornecidas pelos fabricantes de cada fármaco a ser administrado, para verificar a dose recomendada, o método e a duração da administração e as contraindicações. É responsabilidade do médico, com base na experiência e contando com o conhecimento do paciente, determinar as dosagens e o melhor tratamento para cada um individualmente. Nem o editor nem o autor assumem qualquer responsabilidade por eventual dano ou perda a pessoas ou a propriedade originada por esta publicação.

O Editor

CIP-BRASIL. CATALOGAÇÃO-NA-FONTE

SINDICATO NACIONAL DOS EDITORES DE LIVROS, RJ

G228t

Gartner, Leslie P., 1943-

Tratado de histologia em cores / Leslie P. Gartner e James L. Hiatt; [tradução de. Thaís Porto Amadeu ...et al]. – Rio de Janeiro : Elsevier, 2007.

il.

Tradução de: Color textbook of histology, 3rd ed

Inclui bibliografia

ISBN 978-85-352-2347-7

1. Histologia. 2. Histologia – Atlas. I. Hiatt, James L., 1934-. II. Título.

07-1264. CDD: 611.018

CDU: 611.018



Os conteúdos de CDs e DVDs na versão impressa não serão disponibilizados na versão eletrônica.

Revisão Científica

Marcelo Sampaio Narciso

Professor Assistente do Departamento de Histologia e Embriologia do Instituto de Ciências Biomédicas do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)

Especialista em Histologia e Embriologia pela Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ)

Mestre em Morfologia pela UFRJ

Tradução

Adriana Paulino do Nascimento (Caps. 12, 20 e 21)

Mestre em Morfologia pela UERJ

Doutoranda em Biologia Humana e Experimental pela UERJ

Andréa Monte Alto Costa (Caps. 6, 22 e Índice)

Doutora em Ciências (Biologia Celular e Tecidual) pela Universidade de São Paulo (USP)

Professora Adjunto do Departamento de Histologia e Embriologia da UERJ

Bruna Romana de Souza (Caps. 2, 5 e 13)

Mestre em Morfologia pela UERJ

Doutoranda em Morfologia pela UERJ

Carlos Romualdo Rueff Barroso (Caps. 1 e 7)

Mestre em Morfologia pela UERJ

Especialista em Anatomia Humana pela Universidade Estácio de Sá (UNESA)

Professor Auxiliar do Departamento de Anatomia Humana da UNESA

Caroline Fernandes dos Santos (Cap. 19)

Doutoranda em Biologia Humana e Experimental pela UERJ

Mestre em Morfologia pela UERJ

Licenciada em Ciências Biológicas pela UERJ

Danielle Resende Camisasca Barroso (Cap. 16)

Especialista em Estomatologia pela UFRJ

Mestre em Patologia (Bucodental) pela Universidade Federal Fluminense (UFF)

Doutoranda em Patologia (Bucodental) pela UFF

Débora Milagres Pereira (Caps. 17 e 18)

Mestre em Morfologia pela UERJ

Doutorando em Odontologia (Periodontia) pela UERJ

Frank Silva Bezerra (Cap. 8)

Mestre em Morfologia pela UERJ

Doutorando em Ciências Morfológicas pela UFRJ

Professor Substituto do Departamento de Anatomia da UFRJ

Leonardo de Souza Mendonça (Cap. 11)

Biólogo

Mestre em Morfologia pela UERJ

Doutorando em Biologia Humana e Experimental pela UERJ

Luís Cristóvão de M. S. Porto (Caps. 4 e 10)

Mestre em Histologia pela UFRJ

Doutor em Biologia Humana pela UCB-Lyon I, França e em Ciências pela UFRJ

Professor Titular do Departamento de Histologia e Embriologia do Instituto de Biologia

Roberto Alcântara Gomes da UERJ

Samuel dos Santos Valença (Cap. 15)

Mestre e Doutor em Morfologia pela UERJ

Thaís Porto Amadeu (Caps. 3, 9 e 14)

Bióloga e Doutora pelo Departamento de Histologia e Embriologia do Instituto de Biologia

Roberto Alcântara Gomes da UERJ

Mestre em Morfologia pela Pós-Graduação em Biologia Humana e Experimental da UERJ

Dedicatória

Para minha esposa Roseann, minha filha Jennifer e minha Mãe Mary

LPG

*Para meus netos Nathan Davis, James Mallary, Hanna Elisabeth, Alexandra Renate, Eric
James e Elise Victoria*

JLH

Prefácio

Mais uma vez estamos muito gratos em publicar uma nova edição do livro texto de histologia que já é uma referência não apenas em inglês, mas também em vários outros idiomas. O lugar da histologia mudou à medida que as ciências biológicas progrediram na última metade do século XX. Ela evoluiu de uma ciência meramente descritiva de anatomia microscópica para a sua posição atual, de elo entre a anatomia funcional e a biologia celular e molecular.

Esta 3ª edição, publicada apenas alguns anos após a 2ª, foi revisada para incorporar novas informações em biologia celular e molecular que são importantes na histologia. Ao mesmo tempo em que inserimos muito material novo, estamos conscientes de que o tempo limita muitos estudantes em função de o currículo estar constantemente se expandindo e de a quantidade de informação estar crescendo exponencialmente. Trabalhamos arduamente para manter a legibilidade e a concisão do texto. Revisamos muitas ilustrações e acrescentamos detalhes às legendas.

A mais visível, e acreditamos a mais valiosa, adição para o estudante nesta edição é a inclusão de um CD-Rom contendo 21 breves apresentações de Power Point, que mostram uma visão geral de cada capítulo. Elas oferecem aos estudantes dicas para ajudá-los a rapidamente compreender a matéria.

A 3ª edição deste livro é um pacote que inclui não apenas o CD-Rom, mas também acesso para o Student Consult, um site na Internet desenvolvido pela Editora Elsevier que permite ao proprietário do livro ver o texto completo em inglês, além de imagens on-line. O site também apresenta integração com conteúdos relacionados em outros livros da Elsevier.

Nas duas primeiras edições apresentamos as informações da forma mais eficiente possível. Tabelas e figuras resumiam os tópicos mais complexos para facilitar a compreensão. O texto apresenta itens que não apenas organizam aspectos importantes da histologia funcional mas também alertam o leitor para o seu significado. Os termos importantes aparecem em negrito para permitir uma rápida revisão para o aluno que se prepara para as avaliações. Quadros apresentando Correlações Clínicas ilustram a relevância da histologia para os estudantes da área de saúde. Acreditamos que estas características enfatizem um princípio básico da moderna histologia – estrutura e função estão intimamente ligadas.

Embora tenhamos feito um grande esforço para apresentar um relato completo e preciso da matéria, percebemos que sempre haverá erros e omissões em um trabalho desta magnitude. Portanto, continuamos a solicitar e agradecer sugestões, conselhos e críticas que podem facilitar a melhora deste texto.

Leslie P. Gartner

James L. Hiatt

Agradecimentos

Gostaríamos de agradecer às seguintes pessoas pelo auxílio e suporte que nos forneceram na preparação deste livro. Na University of Maryland, devemos agradecimentos especiais para Sra. Linsey C. Bare, uma estudante do 3º ano de Odontologia, pelas suas muitas sugestões que auxiliaram a melhorar a apresentação do material.

Somos muito gratos ao Dr. Robert A. Bloodgood por nos fornecer uma extensa lista de sugestões. Também gostaríamos de agradecer aos Drs. Felipe A. Roberio e Joel Schechter pelos úteis comentários em seus ramos de atuação.

A histologia é um assunto visual, portanto, excelentes ilustrações são fundamentais. Por isso estamos agradecidos a Todd Smith por sua atenção cuidadosa na criação de novas ilustrações e na revisão das anteriores. Também agradecemos aos muitos colegas de todo o mundo e aos seus editores que generosamente permitiram que usássemos o material.

This eBook Rental does not include access to the online version of the content or any of the e-only ancillaries. References to material found on the accompanying website throughout this eBook are not accessible under the terms of the Rental. Access to the accompanying website is available with the full purchase of the eBook. If you elect to extend the rental to a full purchase, you will receive instructions on how to access the associated online content. This eBook rental includes all of the print content for the book.

Table of Contents

Instruções para acesso on-line

Front Matter

Copyright

Revisão Científica

Dedicatória

Prefácio

Agradecimentos

Chapitre 1: Introdução à Histologia e Técnicas de Histologia Básicas

Chapitre 2: Citoplasma

Chapitre 3: Núcleo

Chapitre 4: Matriz Extracelular

Chapitre 5: Epitélios de Revestimento e Epitélios Glandulares

Chapitre 6: Tecido Conjuntivo Propriamente Dito

Chapitre 7: Cartilagem e Tecido Ósseo

Chapitre 8: Tecidos Musculares

Chapitre 9: Tecido Nervoso

Chapitre 10: Sangue e Hemopoiese

Chapitre 11: Sistema Circulatório

Chapitre 12: Sistema Imunológico (Tecido Linfóide)

Chapitre 13: Sistema Endócrino

Chapitre 14: Tegumento

Chapitre 15: Sistema Respiratório

Chapitre 16: Sistema Digestivo: Cavidade Oral

Chapitre 17: Sistema Digestivo: Tubo Digestivo

Chapitre 18: Sistema Digestivo: Glândulas Digestivas

Chapitre 19: Sistema Urinário

Chapitre 20: Sistema Reprodutor Feminino

Chapitre 21: Sistema Reprodutor Masculino

Chapitre 22: Sentidos Especiais

Índice

Introdução à Histologia e Técnicas de Histologia Básicas

A histologia é um ramo da anatomia que estuda os tecidos dos animais e das plantas. Entretanto, este livro aborda somente tecidos animais e, mais especificamente, humanos. Em seu sentido mais amplo, a palavra *histologia* é usada como se fosse sinônimo de anatomia microscópica, devido ao seu contexto englobar não somente a estrutura microscópica dos tecidos, mas também a das células, órgãos e sistemas de órgãos.

O corpo é composto por células, matriz extracelular e uma substância fluida, o fluido extracelular (ou fluido tecidual), que banha estes componentes. O líquido extracelular, o qual é derivado do plasma sangüíneo, transporta nutrientes, oxigênio e moléculas de sinalização para as células do corpo. Inversamente, moléculas de sinalização, produtos do catabolismo e dióxido de carbono, liberados pelas células do corpo, chegam aos vasos sangüíneos e linfáticos através do fluido extracelular. O fluido extracelular e grande parte da matriz extracelular não são visíveis nas preparações histológicas de rotina, embora sua presença invisível deva ser compreendida pelo estudante de histologia.

A histologia não mais se limita somente ao estudo da estrutura do corpo; ela também trata das funções deste. Na verdade, a histologia possui uma relação direta com outras disciplinas e é essencial para compreensão destas. Por essa razão, este livro se entrelaça às disciplinas de biologia celular, bioquímica, fisiologia e, quando apropriado, à patologia. Os estudantes reconhecerão a importância desta matéria quando retornarem a ela posteriormente em suas carreiras. Um excelente exemplo desta relação se tornará evidente quando o leitor aprender a respeito da histologia do rim e compreender que a estrutura complexa, e quase sublime, deste órgão (ao nível molecular) é a responsável pela capacidade do rim de realizar suas funções. Alterações na estrutura renal são responsáveis por um grande número de situações ameaçadoras à vida.

O restante deste capítulo discute os métodos utilizados pelos histologistas para estudar a anatomia microscópica do corpo.

MICROSCOPIA ÓPTICA (OU DE LUZ)

Preparação dos Tecidos

As etapas necessárias para a preparação dos tecidos para a microscopia óptica incluem os procedimentos de (1) fixação, (2) desidratação e diafanização, (3) inclusão, (4) microtomia e (5) montagem e coloração dos cortes.

Várias técnicas foram desenvolvidas para preparar os tecidos a serem estudados de modo que eles mantenham um aspecto muito próximo do seu estado natural *in vivo*. As etapas envolvidas são a **fixação**, a **desidratação**, a **diafanização**, a **inclusão** em um meio apropriado, a **microtomia** (corte em fatias finas que permitam sua visualização por transiluminação), a **montagem** em uma superfície que facilite seu manuseio e, finalmente, a **coloração**, a qual permite a diferenciação dos vários componentes teciduais e celulares.

Fixação

A fixação é o tratamento do tecido com agentes químicos que não somente retardam as alterações do tecido subsequentes à morte (ou após sua remoção do corpo), mas também mantêm sua arquitetura normal. Os agentes fixadores mais comuns utilizados em microscopia óptica são o **formol** (formalina neutra tamponada) e o **líquido de Bouin**. Ambos estabelecem ligações cruzadas entre as proteínas, mantendo, deste modo, uma imagem semelhante à do tecido *in vivo*.

Desidratação e Diafanização

Como uma grande fração dos tecidos é composta por água, utiliza-se uma série de banhos de álcool em concentrações crescentes, começando com álcool a 50%, aumentando gradualmente até chegar ao álcool a 100%, a fim de remover a água (*desidratação*). Em seguida, os tecidos são tratados com xileno (comumente conhecido como xilol), um produto químico miscível com a parafina fundida. Este processo é conhecido como *diafanização*, porque os tecidos se tornam transparentes no xilol.

Inclusão

A fim de distinguir as células sobrepostas e a matriz extracelular em um tecido, o histologista precisa *incluir* os tecidos em um meio apropriado (meio de inclusão) e em seguida seccioná-los em cortes finos. Para a microscopia óptica, o meio de inclusão mais comum é a parafina. O tecido é colocado em um recipiente adequado contendo parafina fundida até ficar completamente **infiltrado**. Uma vez impregnado com a parafina, o tecido é colocado em um pequeno recipiente, coberto com parafina fundida e deixado até endurecer, formando um bloco de parafina contendo o tecido.

Microtomia

Depois de os blocos terem sido aparados de modo a remover o excesso de material de inclusão, eles são preparados para a microtomia. Esta tarefa é efetuada utilizando-se um micrótomo, uma máquina equipada com uma navalha ou lâmina e um braço que avança o bloco de tecido em incrementos

específicos uniformes. Para a microscopia óptica, a espessura de cada corte é de cerca de 5 a 10 µm.

A microtomia também pode ser realizada em espécimes congelados, seja em nitrogênio líquido ou por congelamento rápido no criostato. Estes cortes são montados usando-se um meio de montagem de congelamento rápido e cortados em temperaturas abaixo de zero por meio de uma lâmina de aço pré-resfriada. Os cortes são colocados em lâminas de vidro pré-resfriadas, permitindo que cheguem à temperatura ambiente, e corados com corantes específicos (ou tratados para estudos histoquímicos ou imunocitoquímicos).

Montagem e Coloração

Os cortes de parafina são montados (colocados) em lâminas de vidro e corados em seguida com corantes solúveis em água, possibilitando a diferenciação de vários componentes celulares.

Para a microscopia óptica convencional, os cortes são feitos com uma lâmina (ou navalha) de aço inoxidável, montados em lâminas de vidro, as quais podem ser previamente recobertas com um material adesivo. Como muitos constituintes dos tecidos possuem aproximadamente a mesma densidade óptica, eles devem ser corados para a microscopia óptica geralmente com corantes solúveis em água. Por essa razão, a parafina deve primeiro ser removida do corte; em seguida, cada tecido é reidratado e corado. Após a coloração, o corte é novamente desidratado para possibilitar que uma lamínula seja fixada de modo permanente usando-se um meio de montagem adequado. A lamínula não só protege o tecido de danos como também é necessária para a observação do corte ao microscópio.

Vários tipos de corantes foram desenvolvidos para a visualização dos diversos componentes das células e dos tecidos; eles podem ser agrupados em três classes:

Corantes que diferenciam os componentes ácidos e básicos da célula

Corantes especializados que diferenciam os componentes fibrosos da matriz extracelular

Sais metálicos que se precipitam nos tecidos, formando depósitos de metal

Os corantes mais comumente usados em histologia são a **hematoxilina** e a **eosina** (que formam a coloração de rotina conhecida como **H&E**). A hematoxilina é um corante básico que cora preferencialmente os componentes ácidos da célula com uma cor azulada ou arroxeada. Como a maioria dos componentes ácidos é representada pelos ácidos desoxirribonucléico (DNA) e ribonucléico (RNA), o núcleo e as regiões do citoplasma ricas em ribossomas se coram em azul-escuro ou arroxeado; estes componentes são chamados de **basófilos** (ou **basofílicos**). A eosina é um corante ácido que cora os componentes básicos da célula com uma tonalidade que varia da rósea à avermelhada. Como a maioria dos componentes citoplasmáticos possui pH básico, as regiões do citoplasma se coram de rosa; estes elementos são chamados **acidófilos** (ou **acidofílicos**). Muitos outros corantes também são usados na preparação de espécimes para estudo histológico ([Tabela 1-1](#)).

Tabela 1-1 Reações e Corantes Histológicos Comuns

Reagentes	Resultados
Hematoxilina	<i>Azul:</i> núcleo; regiões ácidas do citoplasma; matriz da cartilagem
Eosina	<i>Rosa:</i> regiões básicas do citoplasma; fibras colágenas
Tricrômico de Masson	<i>Azul-escuro:</i> núcleos
	<i>Vermelho:</i> músculo, camada córnea (células queratiniza das), citoplasma; <i>Azul-claro:</i> mucinogênio, colágeno
Orceína, corante para material do sistema elástico	<i>Castanho:</i> fibras elásticas e demais componentes do sistema elástico
Método de Weigert, para material do sistema elástico	<i>Azul:</i> fibras elásticas e demais componentes do sistema Elástico
Impregnação com sais de prata	<i>Preto:</i> fibras reticulares
Hematoxilina férrica	<i>Preto:</i> estriações dos músculos, núcleos, hemácias
Ácido periódico reativo de Schiff (PAS)	<i>Magenta:</i> glicogênio e moléculas ricas em carboidratos
Colorações de Wright e Giemsa (usadas para coloração diferencial de células do sangue)	<i>Rosa:</i> hemácias, grânulos dos eosinófilos
	<i>Azul:</i> citoplasma dos monócitos e dos linfócitos

As moléculas de alguns corantes, como o **azul de toluidina**, se polimerizam umas com as outras quando expostas a altas concentrações de poliânions no tecido. Estes agregados possuem uma cor diferente da cor de suas moléculas individuais. Por exemplo, o azul de toluidina cora os tecidos em azul, exceto aqueles que são ricos em poliânions (p. ex., a matriz da cartilagem e os grânulos dos mastócitos), os quais se coram em púrpura. O tecido ou componente celular que se cora em púrpura com este corante é caracterizado como **metacromático**, e dizse que o azul de toluidina exibe **metacromasia**.

Microscópio Óptico

O microscópio óptico é composto por um arranjo específico de lentes que permite um grande aumento com uma boa resolução dos tecidos em observação.

O microscópio óptico atual utiliza um arranjo específico de grupos de lentes para aumentar uma imagem (Fig. 1-1). Como este instrumento utiliza mais de uma lente, ele é denominado **microscópio composto**. A fonte de luz é uma lâmpada elétrica com filamento de tungstênio cuja luz é concentrada e focalizada em um feixe pelo **condensador** (ou **lente condensadora**).

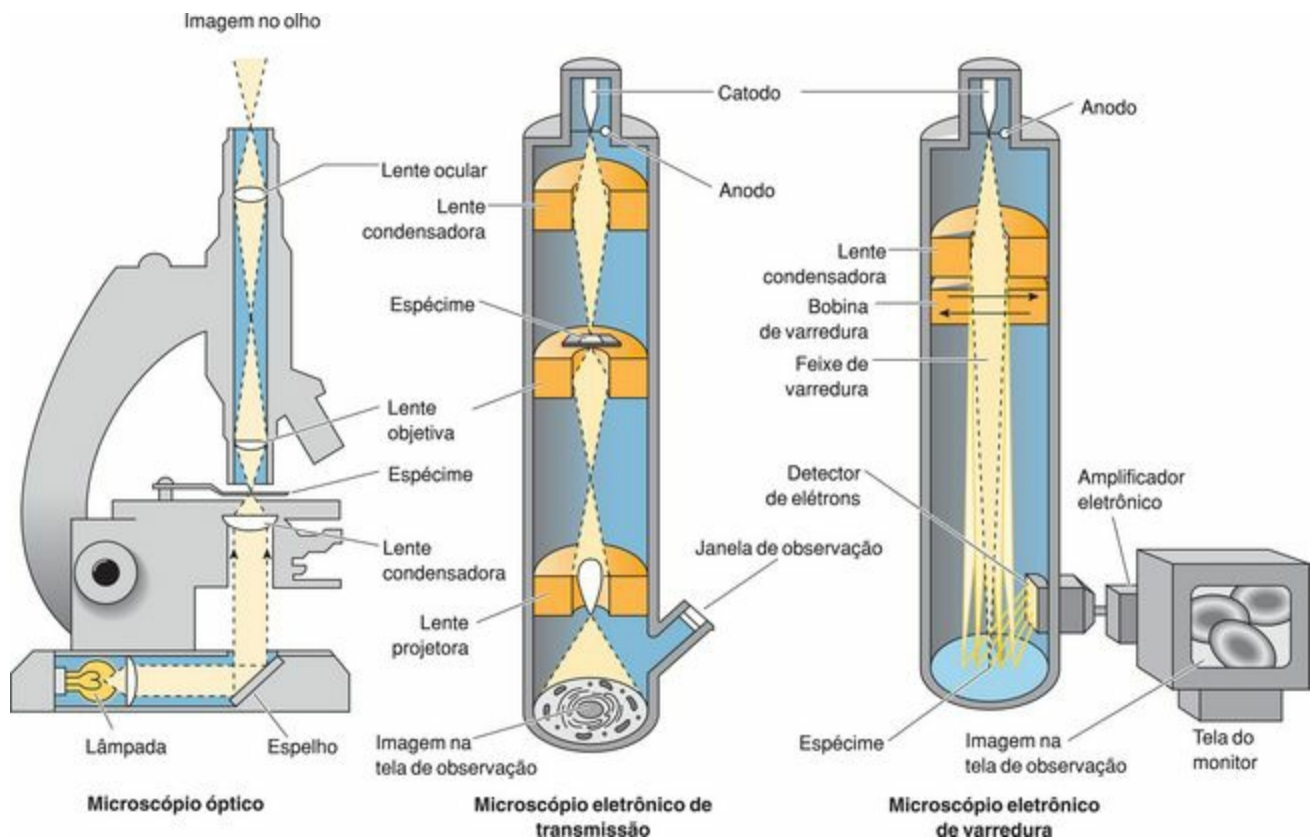


Figura 1-1 Comparação entre os microscópios óptico, eletrônico de transmissão e eletrônico de varredura.

O feixe de luz está localizado abaixo e é focado no espécime. A luz passa através do espécime e entra em uma das lentes objetivas; estas lentes ficam alojadas em uma pequena torre giratória localizada logo acima do espécime. Usualmente, quatro objetivas estão disponíveis em um revólver, permitindo aumentos pequeno, médio, grande e de imersão em óleo. Geralmente, na maioria dos microscópios, as primeiras três lentes aumentam quatro, 10 e 40 vezes, respectivamente, e são usadas sem imersão em óleo; a objetiva de imersão em óleo aumenta a imagem em 100 vezes.

A imagem das objetivas é concentrada e aumentada ainda mais pela lente ocular. Esta lente, em geral, aumenta a imagem por um fator de 10 — dando aumentos totais de 40, 100, 400 e 1.000 vezes — e focaliza a imagem resultante na retina do olho.

A focalização da imagem é feita usando-se botões que movem as objetivas para cima e para baixo, acima do espécime. O botão para macrofocalização move a objetiva em incrementos maiores

do que o botão da microfocalização. É interessante observar que a imagem projetada na retina está invertida da direita para a esquerda e de cima para baixo.

A qualidade de uma imagem não depende somente da capacidade de aumento da lente, mas também da sua **resolução** — a capacidade da lente mostrar que dois objetos distintos estão separados por uma distância. A qualidade da lente depende de quão sua resolução se aproxima do limite teórico de 0,25 μm , uma restrição determinada pelo comprimento de onda da luz visível.

Existem vários tipos de microscópios ópticos, que se distinguem pelo tipo de luz usada como fonte de luz e pela maneira pela qual eles usam a fonte de luz. Entretanto, exige-se da maioria dos estudantes de histologia que eles reconheçam somente imagens obtidas a partir da microscopia óptica, da microscopia eletrônica de transmissão e da microscopia eletrônica de varredura; por essa razão, outros tipos de microscopia não serão discutidos.

Técnicas de Imagem Digital

As técnicas de imagem digital utilizam a tecnologia do computador para capturar e manipular imagens histológicas.

O advento da tecnologia de computadores criou um meio de captura de imagens digitais sem o uso do filme fotográfico. Apesar de este método de captura de imagem ainda não poder competir com a tecnologia do filme, ele possui muitas vantagens que o tornam uma ferramenta valiosa:

- Visualização imediata da imagem capturada

- Modificação digital da imagem

- Capacidade de realçar a imagem usando um *software* disponível comercialmente

Além disso, como estas imagens são armazenadas em formato digital, centenas delas podem ser arquivadas em um único disco CD-ROM e sua recuperação é quase instantânea. Finalmente, seu formato digital possibilita a transmissão eletrônica destas imagens por correio eletrônico ou distribuição via Internet.

Interpretação dos Cortes Histológicos

Uma das habilidades mais difíceis, frustrantes e demoradas necessárias em histologia é aprender a interpretar como um corte em duas dimensões seria em três dimensões. Se você imaginar uma mangueira de jardim e em seguida obtiver cortes finos desta mangueira, você verá que o objeto em três dimensões não é necessariamente visualizado por *nenhum* dos cortes em duas dimensões (Fig. 1-2). Contudo, observando todos os cortes desenhados do tubo encurvado, você pode reconstruir mentalmente a imagem tridimensional correta.

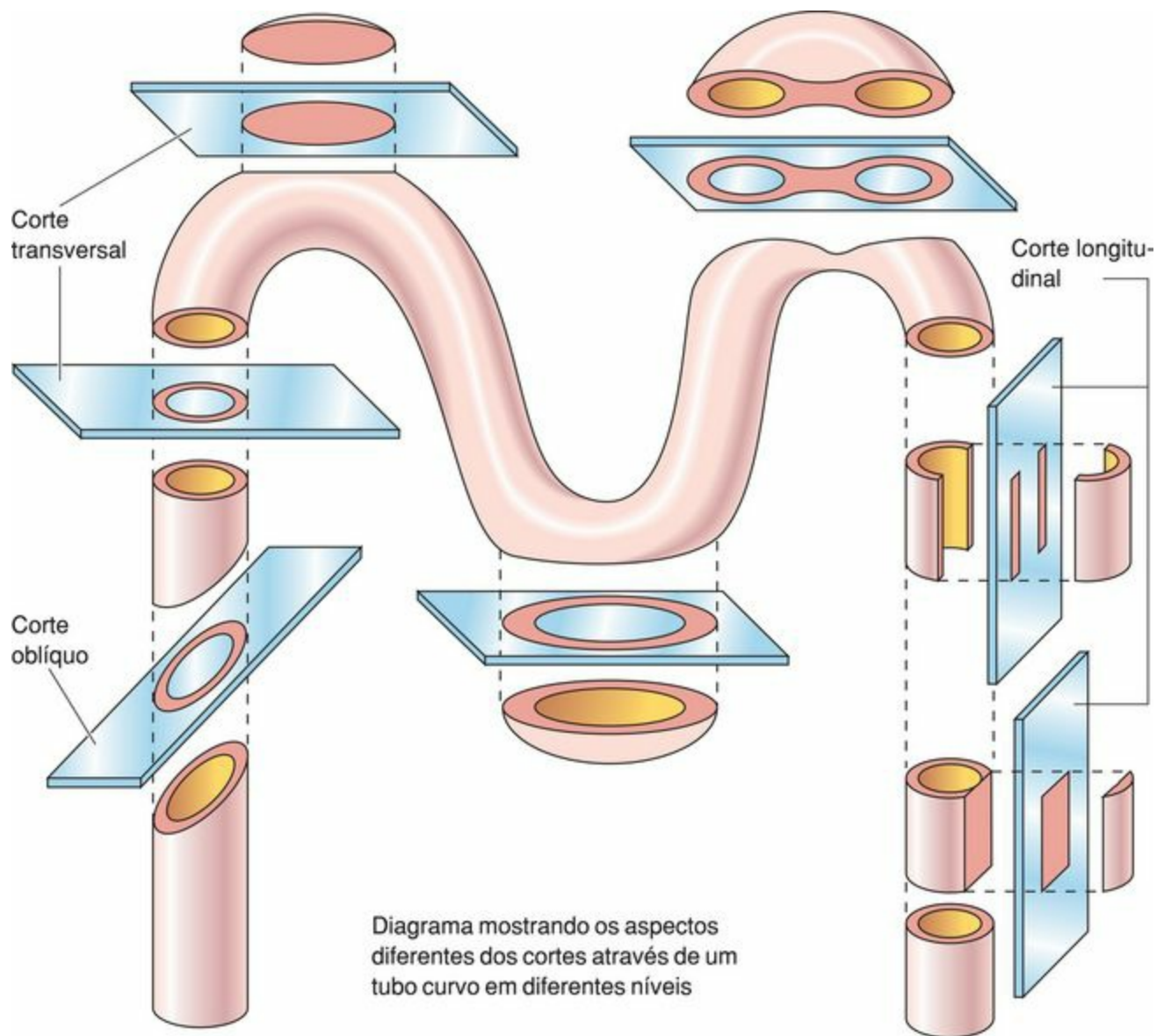


Figura 1-2 A histologia requer a reconstrução mental de imagens bidimensionais na imagem tridimensional da estrutura inteira, da qual os cortes foram obtidos. Aqui, um tubo curvo foi cortado em vários planos para ilustrar a relação entre uma série de cortes bidimensionais e a estrutura tridimensional.

Técnicas Avançadas de Visualização

Histoquímica

A histoquímica é um método de coloração tecidual que dá informação sobre a presença e localização de macromoléculas intracelulares e extracelulares.

Constituintes químicos específicos dos tecidos e células podem ser localizados pelo método de histoquímica e da citoquímica. Estes métodos aproveitam a atividade enzimática, a reatividade química e outros fenômenos físico-químicos associados ao constituinte de interesse. As reações de interesse são monitoradas pela formação de um precipitado insolúvel que assume uma determinada cor. Frequentemente, a histoquímica é realizada em tecidos congelados e pode ser usada tanto para a microscopia óptica como para a eletrônica.

Uma reação histoquímica comum utiliza o reagente ácido periódico de Schiff (PAS), que forma um precipitado de tonalidade magenta com as moléculas ricas em glicogênio e carboidratos. Para se ter certeza de que a reação é específica para o glicogênio, cortes consecutivos são tratados com amilase. Desta maneira, os cortes não tratados com amilase mostrarão um precipitado magenta, enquanto os cortes tratados com amilase apresentarão ausência de coloração na mesma região.

Embora enzimas possam ser localizadas por procedimentos histoquímicos, é o produto da reação enzimática, e não a própria enzima, que é visualizado. O reagente é preparado de modo a precipitar o produto no local da reação e é visível como um depósito metálico ou colorido.

Imunocitoquímica

A imunocitoquímica usa anticorpos com fluoresceína e antianticorpos para obter uma localização mais precisa de macromoléculas intracelulares e extracelulares do que é possível com a histoquímica.

Apesar de a histoquímica permitir uma localização relativamente boa de algumas enzimas e macromoléculas de células e tecidos, uma localização mais precisa pode ser conseguida com o uso da imunocitoquímica. Este procedimento requer o desenvolvimento de um anticorpo contra uma macromolécula específica a ser localizada e a marcação de um anticorpo com um corante fluorescente como a fluoresceína ou a rodamina.

Existem dois métodos de marcação com anticorpos: direto e indireto. No **método direto** (Fig. 1-3), o anticorpo contra a macromolécula é marcado com um corante fluorescente. Em seguida, o anticorpo reage com a macromolécula e o complexo resultante pode ser observado em um microscópio de fluorescência (Fig. 1-4).

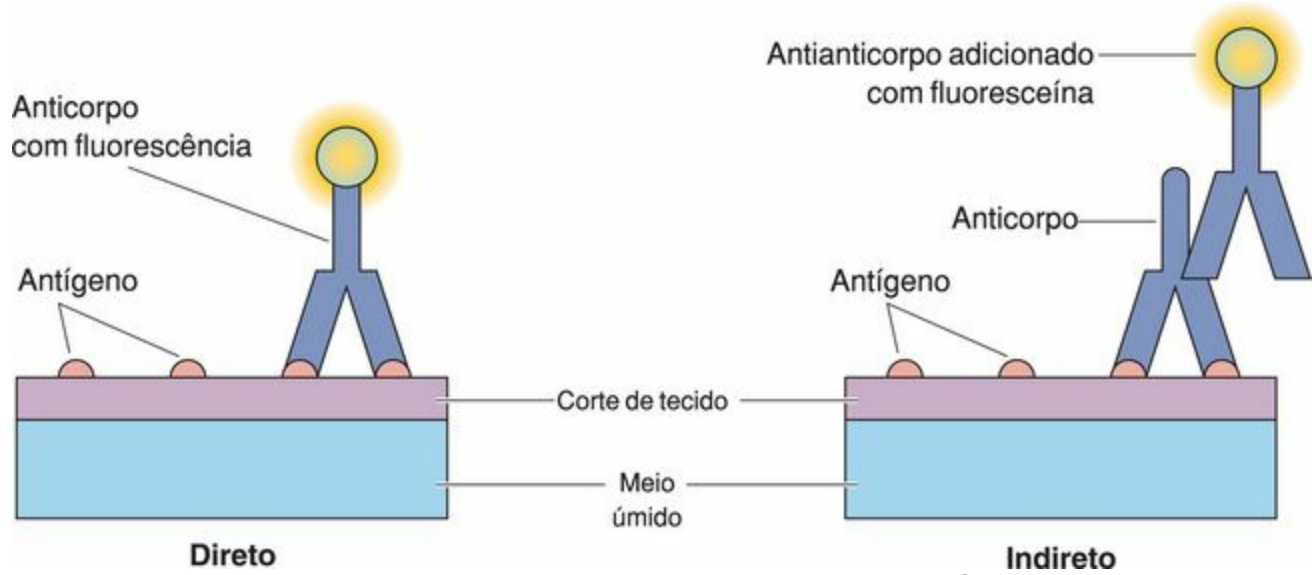


Figura 1-3 Métodos direto e indireto de imunocitoquímica. *À esquerda*, Um anticorpo foi marcado com um corante fluorescente e observado em um microscópio de fluorescência. A fluorescência ocorre somente sobre o local do anticorpo. *À direita*, Anticorpos marcados com fluoresceína são preparados contra um anticorpo que reage contra um antígeno específico. Quando observada em microscópio de fluorescência, a região de fluorescência representa o local do anticorpo.

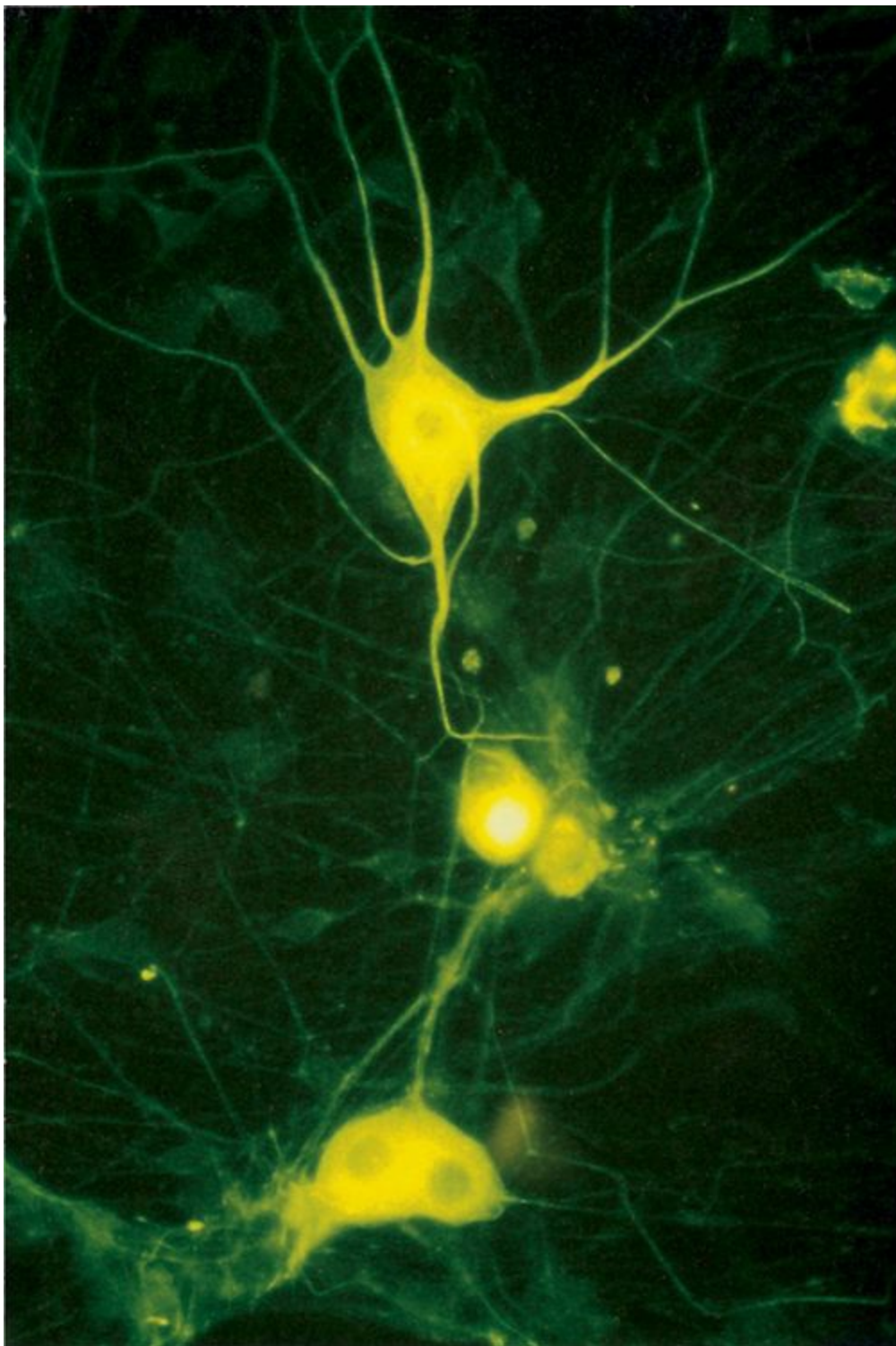


Figura 1-4 Exemplo de imunocitoquímica direta. Neurônios em cultura do gânglio cervical superior de ratos foram imunomarcados com anticorpo marcado com composto fluorescente, anticorpo este específico para o receptor de insulina. As áreas brilhantes correspondem aos locais onde o anticorpo se ligou aos receptores de insulina. O padrão de coloração indica que os receptores estão localizados através do citoplasma do corpo celular e dos dendritos, mas estão ausentes no núcleo.

(De James S, Patel N, Thomas P, Burnstock G: Immunocytochemical localisation of insulin receptors on rat superior ganglion neurons in dissociated cell culture. J Anat 182:95-100, 1993.)

No **método indireto** (Fig. 1-3), o anticorpo com marcação fluorescente é preparado contra o

anticorpo primário específico para a macromolécula de interesse. Uma vez que o anticorpo primário tenha reagido com o antígeno, a preparação é lavada para remover os anticorpos livres; o anticorpo marcado é então acrescentado e reage com o complexo antígeno-anticorpo original, formando um complexo secundário visível pela microscopia de fluorescência (Fig. 1-5). O método indireto é mais sensível do que o método direto porque numerosos anticorpos marcados se ligam ao anticorpo primário tornando mais fácil sua visualização. Além disso, o método indireto não exige a marcação do anticorpo primário que, freqüentemente, é disponível somente em quantidades limitadas.

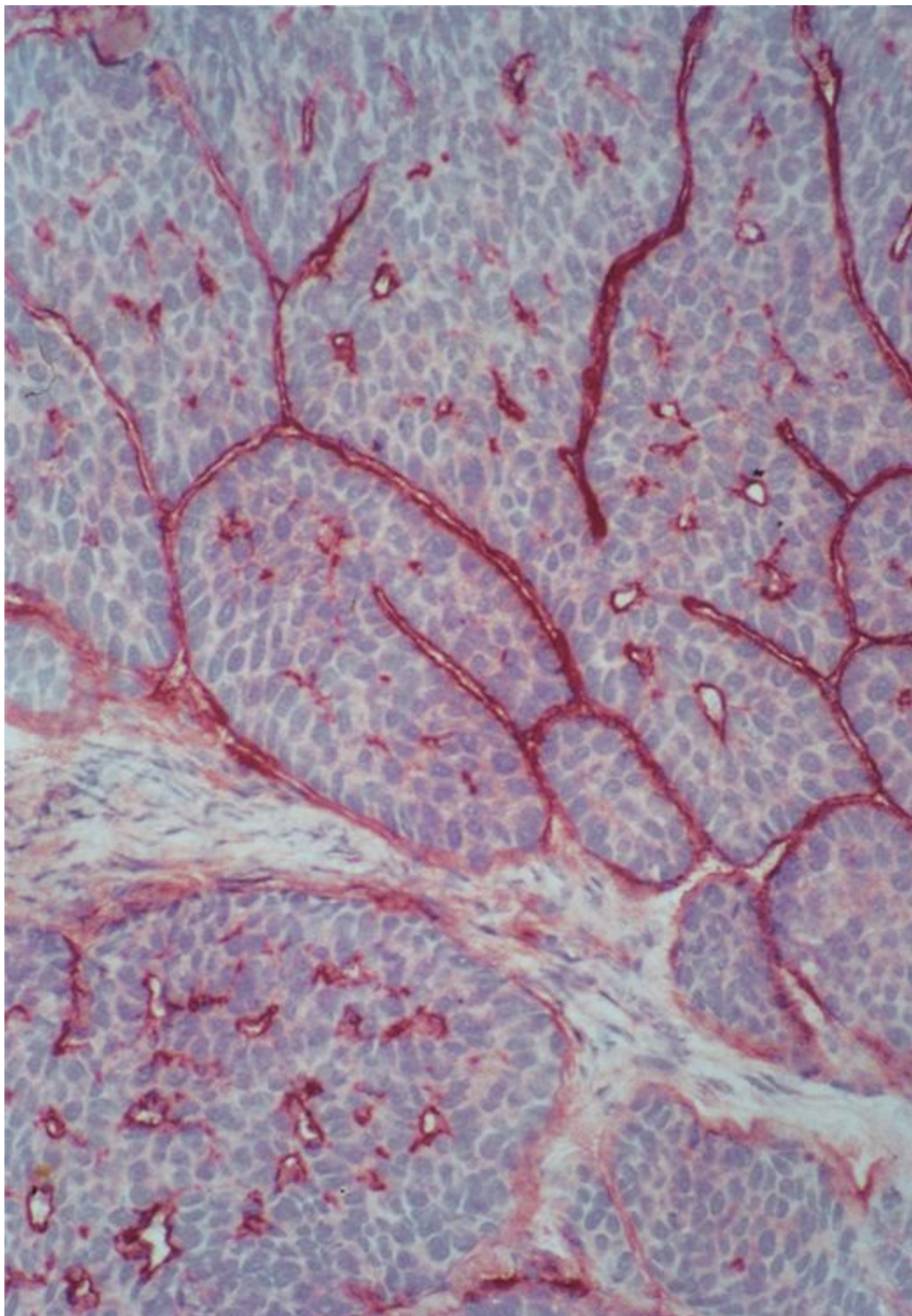


Figura 1-5 Imunocitoquímica indireta. Anticorpos fluorescentes foram preparados contra anticorpos primários contra colágeno do tipo IV, para demonstrar a presença de uma lâmina basal

continua na interface entre acúmulos de células malignas e o tecido conjuntivo circundante.

(De Kopf-Maier P, Schroter-Kermani C: Distribution of type VII collagen in xenografted human carcinomas. Cell Tissue Res 272:395-405, 1993.)

A imunocitoquímica pode ser usada em espécimes para microscopia eletrônica através da marcação do anticorpo com ferritina, uma molécula elétron-densa, em vez de um corante fluorescente. A marcação com ferritina pode ser usada tanto no método direto como no método indireto.

Auto-radiografia

A auto-radiografia é o método que usa a incorporação de isótopos radioativos em macromoléculas, que são então visualizadas pelo uso de um filme de emulsão fotográfica que cobre o espécime.

A auto-radiografia (ou radioautografia) é um método particularmente útil para a localização e investigação de uma sequência temporal específica de eventos. O método requer a incorporação de um isótopo radioativo — mais comumente o trítio (^3H) — no composto a ser estudado (Fig. 1-6). Um exemplo é o uso de um aminoácido tritiado para rastrear a síntese e o acondicionamento (empacotamento) de proteínas. Após o composto radioativo ser injetado em um animal, as amostras teciduais são coletadas em intervalos de tempo previamente determinados. O tecido é processado de maneira usual e colocado em uma lâmina de vidro; entretanto, em vez de o tecido ser coberto com uma lamínula, é colocada sobre ele uma delgada camada de emulsão fotográfica. O tecido é colocado em uma caixa escura por alguns dias ou semanas, durante os quais partículas emitidas pelo isótopo radioativo atingem a emulsão sobre os locais da célula onde o isótopo está localizado. A emulsão é revelada e fixada por técnicas fotográficas, e pequenos grãos de prata ficam sobre as porções expostas da emulsão. O espécime então é lacrado com uma lamínula e visualizado com um microscópio óptico. Os grãos de prata ficam localizados sobre as regiões do espécime que incorporam o composto radioativo.

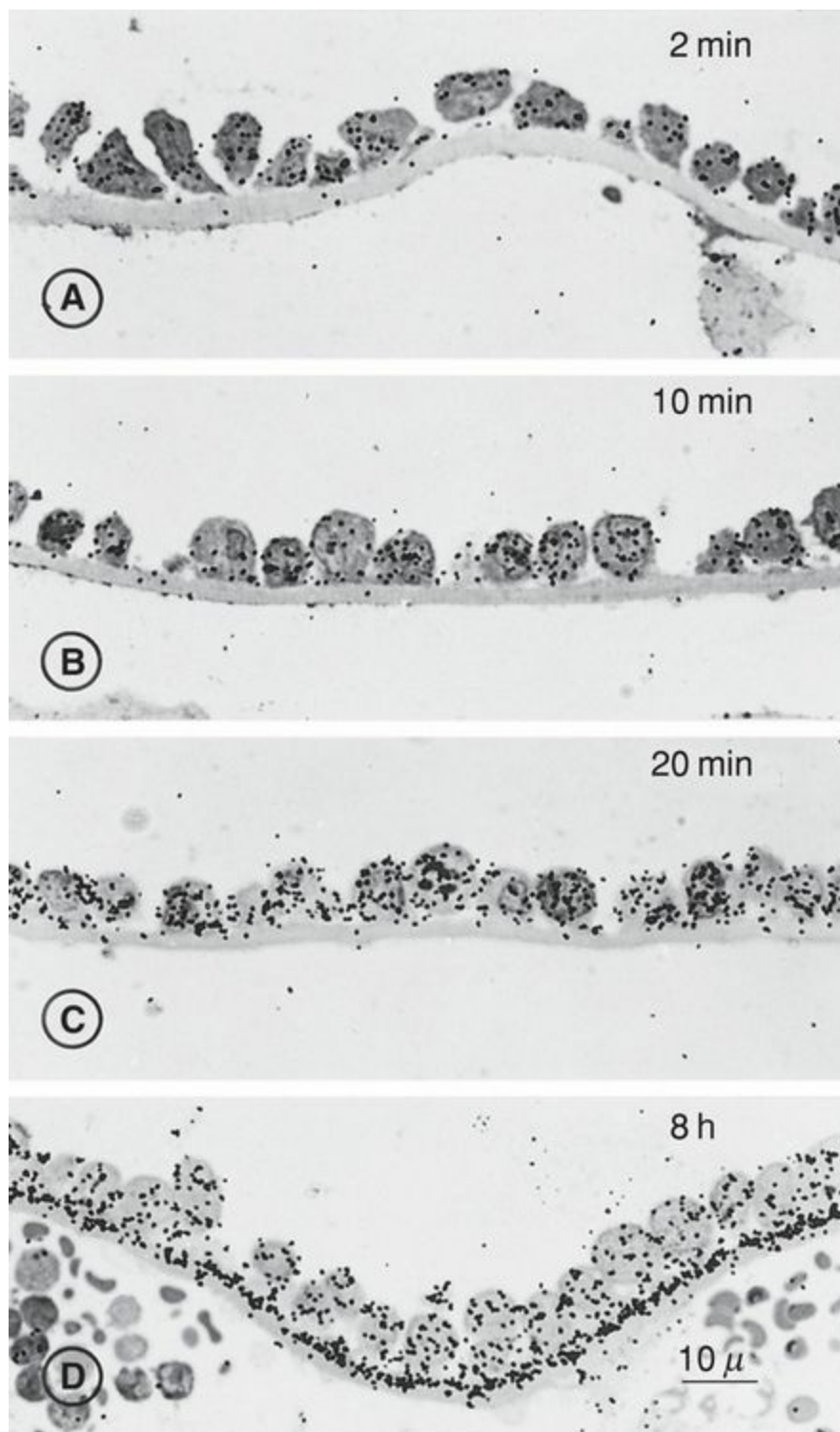


Figura 1-6 Auto-radiografia. Observação à microscopia óptica da incorporação de prolina tritiada pela lâmina basal em função do tempo subsequente à injeção da prolina tritiada (barra de escala = 10 μ). Nas fotomicrografias A a C, os grãos de prata (*pontos pretos*) estão localizados principalmente nas células endodérmicas; contudo, após 8 horas (fotomicrografia D) os grãos de prata também estão localizados na lâmina basal. A presença de grãos de prata indica a localização da prolina tritiada.

(De Mazariegos MR, Leblond CP, van der Rest M: Radioautographic tracing of ^3H -proline in endodermal cells of the parietal yolk sac as an indicator of the biogenesis of basement membrane components. *Am J Anat* 179:79-93, 1987.)

A auto-radiografia tem sido usada para acompanhar o tempo de incorporação da prolina tritiada

na lâmina basal subjacente às células endodérmicas do saco vitelino (Fig. 1-6). Uma adaptação do método da auto-radiografia para a microscopia eletrônica foi usada para mostrar que a prolina tritiada aparece primeiro no citossol das células endodérmicas, depois vai para o retículo endoplasmático granular, a seguir para o aparelho de Golgi, vesículas e, finalmente, para a matriz extracelular (Fig. 1-7). Deste modo, foi demonstrada visualmente a seqüência de eventos que ocorre durante a síntese do colágeno do tipo IV — a principal proteína da lâmina densa da lâmina basal.

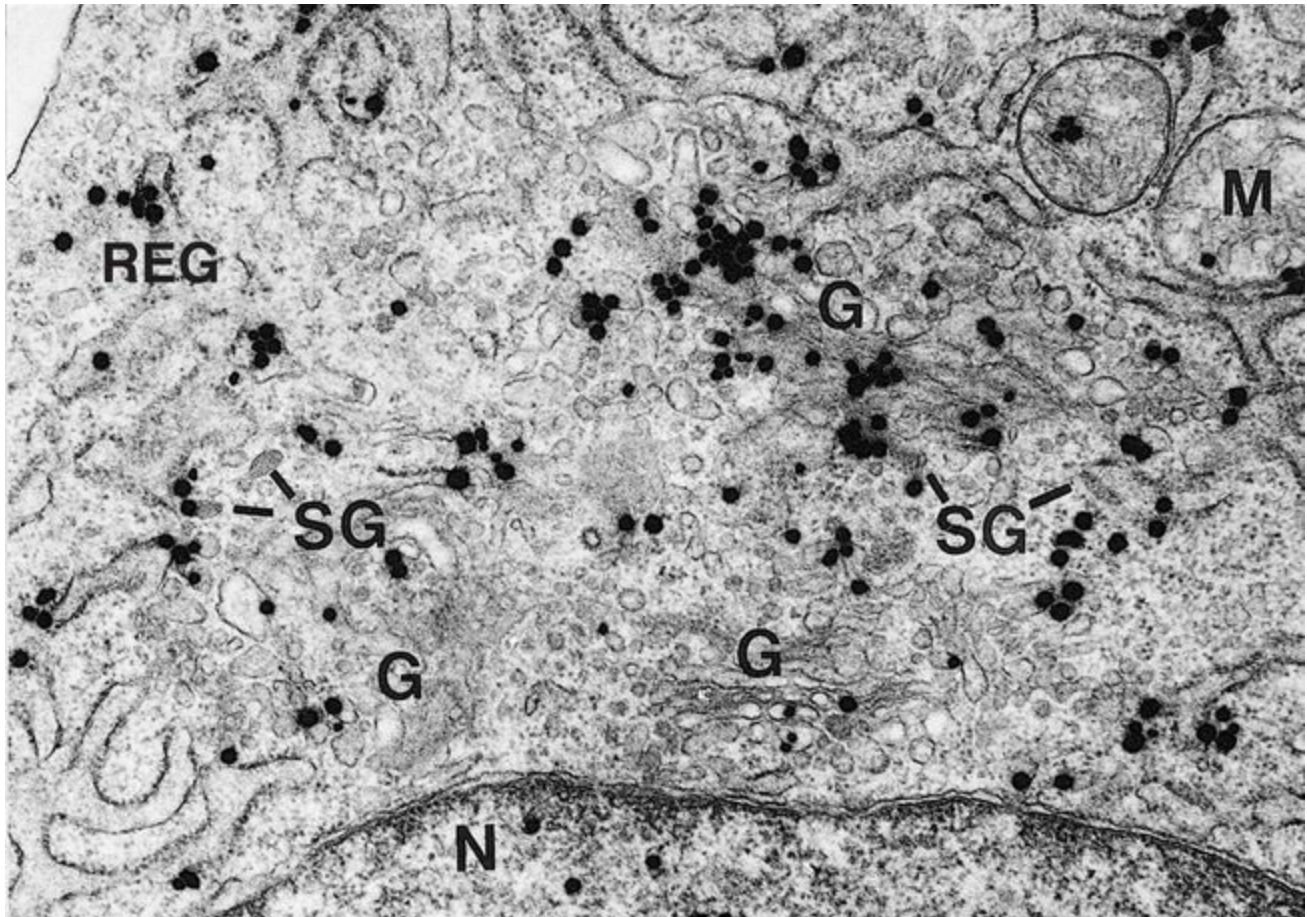


Figura 1-7 Auto-radiografia. Nesta micrografia eletrônica (ou eletromicrografia) de uma célula do endoderma do saco vitelino, grãos de prata (semelhantes aos da Figura 1-6), representando a presença de prolina tritiada, aparecem sobre o retículo endoplasmático granular (REG), aparelho de Golgi (G) e grânulos de secreção (SG). O colágeno tipo IV, rico em prolina, é sintetizado pelas células do endoderma e liberado na lâmina basal. A prolina tritiada está mais concentrada nas organelas envolvidas com a síntese protéica. M, mitocôndria; N, núcleo.

(De Mazariegos MR, Leblond CP, van der Rest M: Radioautographic tracing of ^3H -pro-line in endodermal cells of the parietal yolk sac as an indicator of the biogenesis of basement membrane components. Am J Anat 179:79-93, 1987.)

MICROSCOPIA CONFOCAL

A microscopia confocal é baseada em um feixe de laser como fonte de luz e um anteparo com um pequeno orifício para eliminar a observação indesejada da luz refletida. Portanto, a única luz que pode ser observada é aquela que está localizada no ponto focal da lente objetiva, tornando o orifício um conjugado do ponto focal.

Na microscopia confocal, um feixe de *laser* passa por um espelho dicróico para ser focalizado no espécime por dois espelhos motorizados, cujos movimentos são controlados por computador para que façam a varredura do feixe ao longo da amostra. Como as amostras são tratadas com corantes fluorescentes, o feixe de *laser* que entra em contato com elas leva à emissão de luz dos corantes. A luz emitida segue a mesma via percorrida pelo feixe de *laser*, mas em direção oposta, e o espelho dicróico focaliza essa luz emitida em um orifício presente em um anteparo. Um tubo fotomultiplicador coleta a luz emitida que passa através do orifício, enquanto o anteparo que contém o orifício bloqueia toda a luz extra que criaria uma imagem embaçada. Deve ser lembrado que a luz que emerge do orifício em qualquer momento em particular representa um único ponto na amostra, e à medida que o feixe de *laser* faz a varredura da amostra, pontos individuais adicionais são coletados pelo tubo fotomultiplicador. Todos esses pontos reunidos pelo tubo fotomultiplicador são então compilados por um computador, formando uma imagem composta de um pixel por vez (Fig. 1-8). Como a profundidade do campo é muito pequena (somente uma fina camada da amostra é observada em qualquer varredura feita), a varredura pode ser repetida em níveis cada vez mais profundos, permitindo a compilação de uma imagem tridimensional de qualidade muita boa (Fig. 1-9).

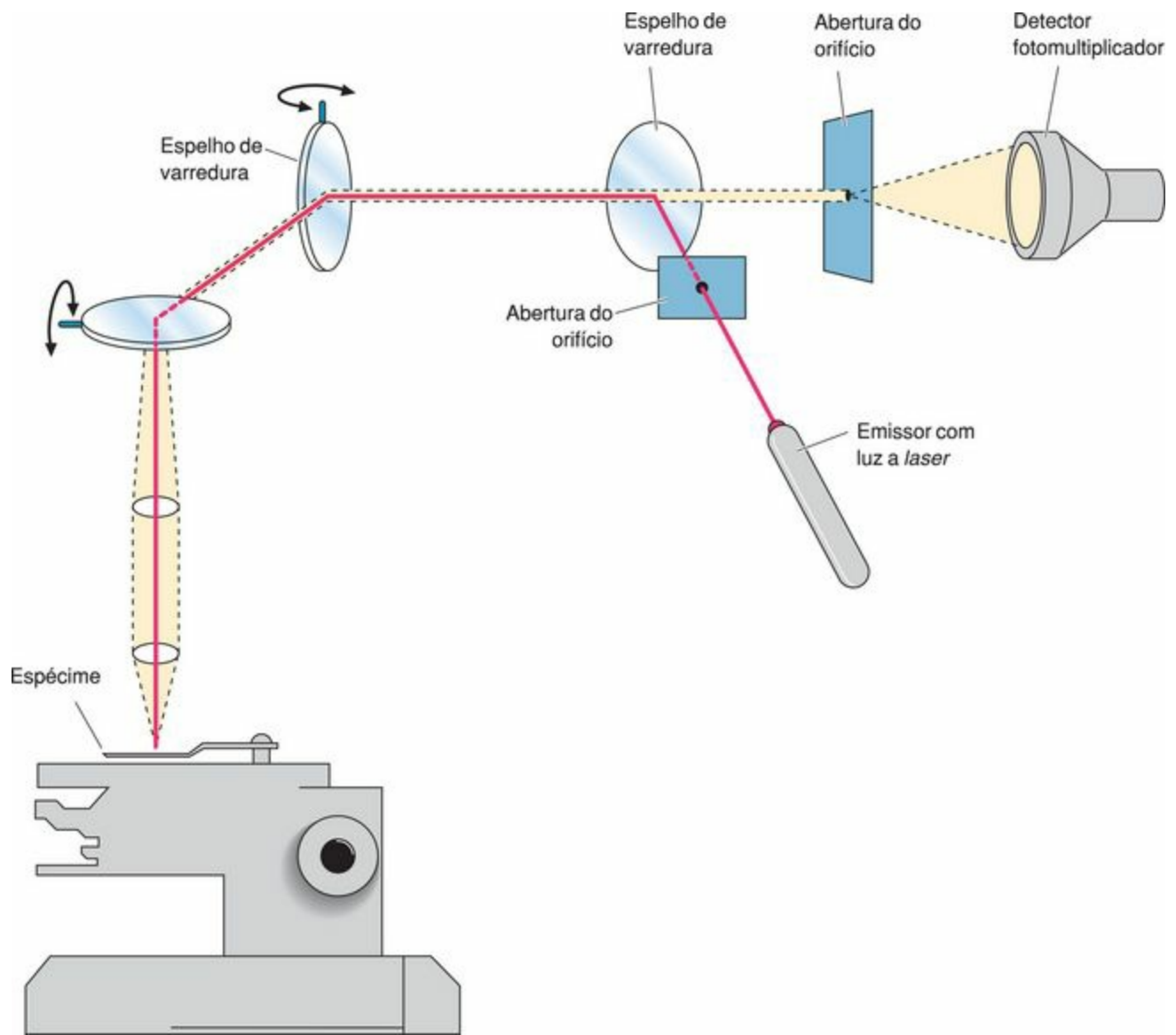


Figura 1-8 Microscopia confocal. Um feixe de *laser* passa através de um espelho dicróico para ser focalizado no espécime por dois espelhos motorizados cujos movimentos são controlados por computador para fazer a varredura do feixe ao longo do espécime. A luz emergindo do orifício, em qualquer dado momento no tempo, representa um único ponto do espécime, e à medida que o feixe de *laser* varre a amostra, pontos individuais adicionais são coletados pelo tubo fotomultiplicador. Todos os pontos são reunidos pelo computador para produzir a imagem confocal final.

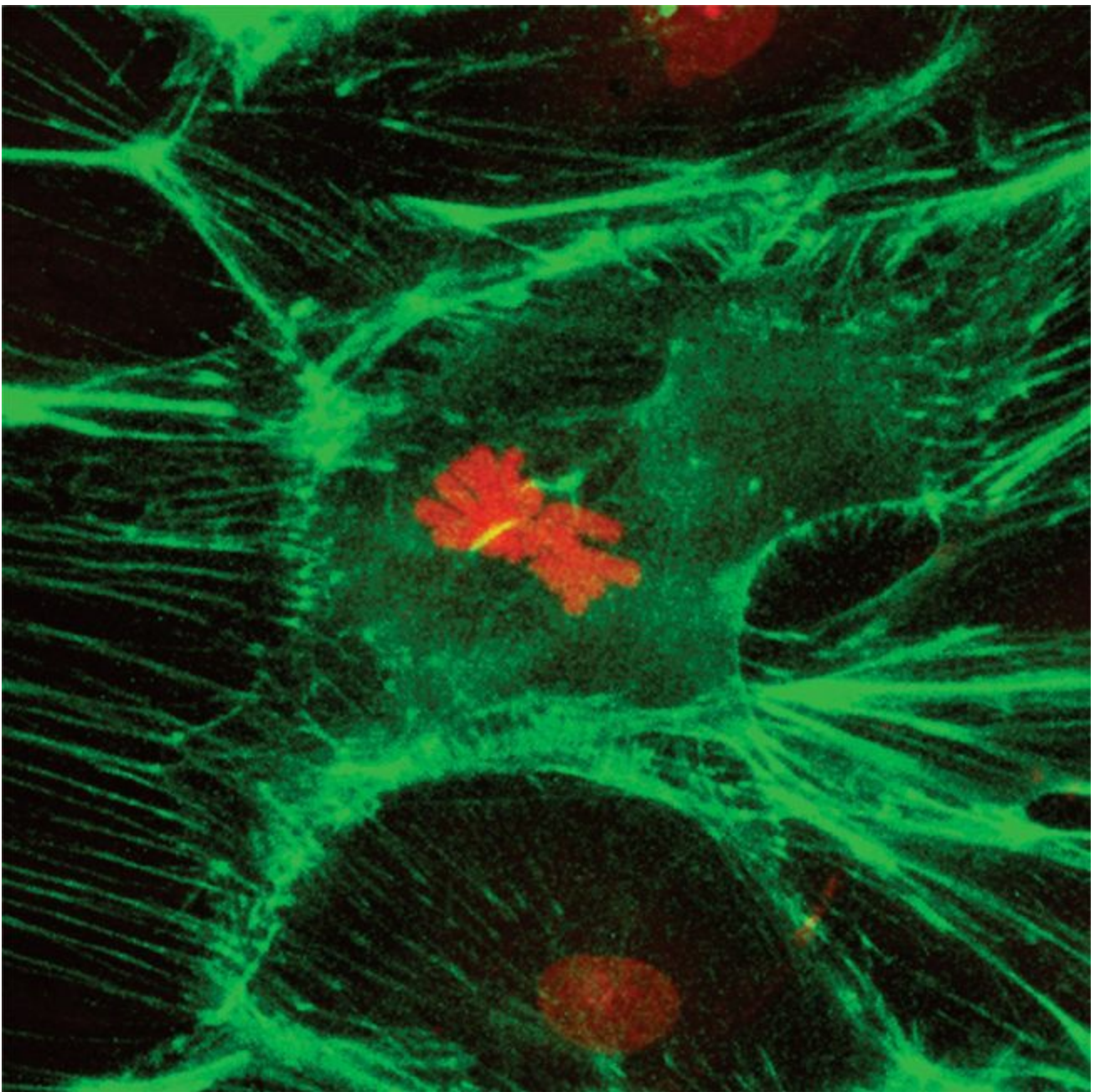


Figura 1-9 Imagem confocal da metáfase de uma célula de rato-canguru (PtK2) corada com isocitrato de fluoresceína (FITC) e faloidina para actina F (*em verde*) e iodeto de propídio para cromossomas (*em vermelho*).

(Cortesia do Dr. Matthew Schibler, University of California Brain Research Institute, Los Angeles, Califórnia).

MICROSCÓPIA ELETRÔNICA

O uso de elétrons como fonte de luz na microscopia eletrônica permite alcançar aumentos e resoluções de uma magnitude muito maior do que os conseguidos na microscopia óptica.

Em microscópios ópticos, as lentes ópticas focalizam luz visível (um feixe de fótons). Nos microscópios eletrônicos, lentes eletromagnéticas exercem a função de focalizar um feixe de elétrons. Como o comprimento de ondas de um feixe de elétrons é muito menor do que o da luz visível, teoricamente os microscópios eletrônicos são capazes de resolver dois objetos separados por 0,005 nm. Na prática, entretanto, a resolução do **microscópio eletrônico de transmissão** é cerca de 0,2 nm, ainda assim mais de mil vezes maior do que a resolução do microscópio óptico. A resolução do **microscópio eletrônico de varredura** é de cerca de 10 nm, consideravelmente menor do que o microscópio eletrônico de transmissão. Além disso, os microscópios eletrônicos modernos podem aumentar um objeto em até 150.000 vezes; este aumento é suficientemente poderoso para ver macromoléculas individuais como o DNA e a miosina.

Microscopia Eletrônica de Transmissão

A microscopia eletrônica de transmissão (MET) usa cortes muito mais delgados em comparação com os da microscopia óptica e, para a evidência dos tecidos, requer técnicas de precipitação de metais pesados em vez de corantes solúveis em água.

A preparação de espécimes de tecidos para a MET envolve as mesmas etapas básicas que as da microscopia óptica. Fixadores especiais foram desenvolvidos para serem usados na microscopia eletrônica de transmissão, pois o maior poder de resolução do microscópio eletrônico requer uma ligação cruzada mais fina e mais específica entre as proteínas. Estes fixadores, que incluem soluções tamponadas de **glutaraldeído, paraformaldeído, tetróxido de ósmio e permanganato de potássio**, não somente preservam detalhes estruturais finos, mas também agem como corantes elétrondensos, que tornam possível observar tecidos com o feixe de elétrons.

Como o poder de penetração destes fixadores em tecidos a fresco é ainda menor do que os fixadores utilizados em microscopia óptica, fragmentos relativamente pequenos de tecido são infiltrados em grandes volumes de fixadores. Em geral, os blocos de tecido para a microscopia eletrônica não são maiores do que 1 mm³. Foram criados meios de inclusão apropriados, tais como resinas do tipo epóxi, de modo que os tecidos incluídos em resina plástica possam ser seccionados em cortes extremamente delgados (ultrafinos, ou seja, com 25 a 100 nm), que não absorvem o feixe de elétrons.

Os feixes de elétrons são produzidos em uma câmara com vácuo pelo aquecimento de um filamento de tungstênio, o **catodo**. Os elétrons são atraídos por uma placa de metal redonda com um furo central e positivamente carregada, o **anodo**. Com uma carga diferencial de cerca de 60.000 volts, colocada entre o catodo e o anodo, os elétrons que passam pelo furo do anodo têm uma grande energia cinética.

O feixe de elétrons é focalizado sobre o espécime por meio de lentes eletromagnéticas, análogas às do microscópio óptico (Fig. 1-1). Como o tecido está corado¹ com metais pesados, que se precipitam preferencialmente sobre membranas lipídicas, os elétrons perdem parte da sua energia cinética ao interagirem com o tecido. Quanto mais pesado o metal encontrado por um elétron, menor a energia que o elétron conservará.

Os elétrons que passam pelo espécime são submetidos a campos eletromagnéticos de várias lentes eletromagnéticas adicionais, que focalizam o feixe sobre uma placa fluorescente. Quando os elétrons atingem uma placa fluorescente, sua energia cinética é convertida em pontos de luz cuja intensidade é uma função direta da energia cinética do elétron. É possível fazer um registro permanente da imagem resultante substituindo a placa fluorescente por um filme elétron-sensível e obtendo um negativo do qual pode ser feita uma fotomicrografia em preto-e-branco².

Técnica da Criofratura

A estrutura macromolecular do aspecto interno das membranas é mostrada pelo método da criofratura (Fig. 1-10). Espécimes tratados com crioprotetores e congelados rapidamente não formam cristais de

gelo durante o processo de congelamento; por isso, o tecido não sofre danos mecânicos. Quando o tecido congelado é atingido por uma lâmina supercongelada, ele é fraturado ao longo de planos de clivagem, que são as regiões com menos ligações moleculares; nas células, a fratura ocorre, freqüentemente, entre os folhetos interno e externo das membranas.

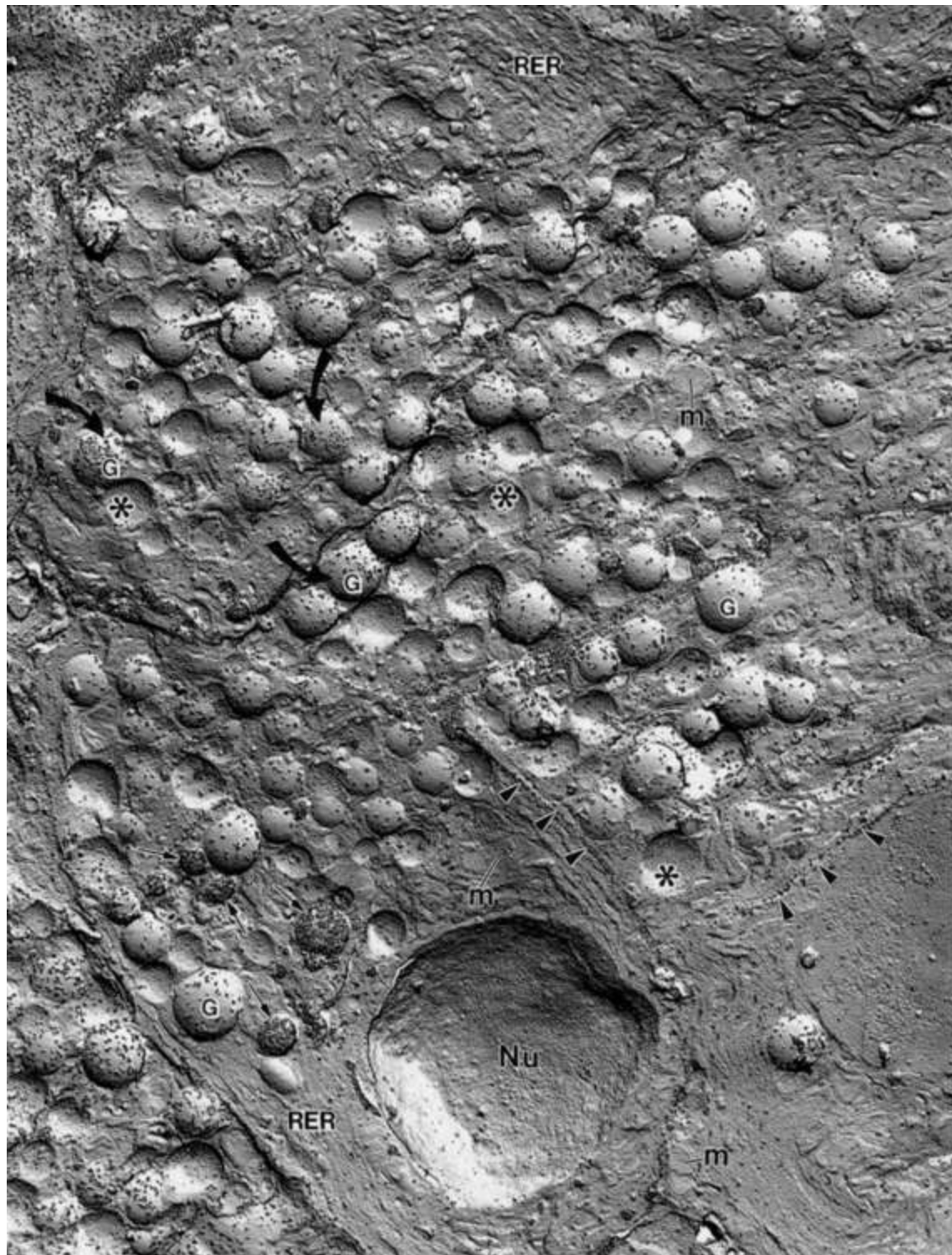


Figura 1-10 Citoquímica e criofratura. Réplica de uma fratura marcada de uma célula acinosa do pâncreas de rato. Resíduos de *N*-acetil-D-galactosamina foram localizados usando o complexo ouro-lectina de caracol *Helix pomatia*, que aparece como pontos pretos na imagem. As pontas de setas indicam as membranas celulares. O núcleo (Nu) aparece como uma depressão, o retículo endoplasmático granular (REG) como linhas paralelas e os grânulos de secreção como pequenas

elevações ou depressões. As elevações (G) apresentam a face E da hemimembrana, e as depressões (*asteriscos*) representam a face P da membrana do grânulo de secreção. m, mitocôndria.

(De Kan FWK, Bendayan M: Topographical and planar distribution of Helix pomatia lectin-binding glycoconjugates in secretory granules and plasma membrane of pancreatic acinar cells of the rat: Demonstration of membrane heterogeneity. Am J Anat 185:165-176, 1989.)

A face fraturada é coberta por platina e carbono evaporados, os quais são incididos obliquamente sobre o material, formando acúmulos de platina em um lado de uma saliência e ausência de acúmulo do lado oposto, próximo da projeção, gerando, deste modo, uma réplica da superfície. O tecido é então digerido e a réplica é examinada por MET. Este método permite a visualização de proteínas transmembranares da membrana celular.

Microscopia Eletrônica de Varredura

A microscopia eletrônica de varredura cria uma imagem tridimensional do espécime.

Ao contrário da microscopia eletrônica de transmissão, a microscopia eletrônica de varredura é utilizada para observar a superfície de um espécime sólido. Usando esta técnica, é possível ver uma imagem tridimensional do objeto. Geralmente, o objeto a ser observado é preparado de um modo especial que torna possível o depósito de uma delgada camada de metal pesado, como ouro ou paládio, sobre a superfície do espécime.

Quando um feixe de elétrons varre a superfície do objeto, alguns são refletidos (elétrons de retorno) e outros (elétrons secundários) são emitidos da cobertura de metal pesado. Ambos os tipos de elétrons são capturados por detectores de elétrons e são interpretados, comparados e mostrados em um monitor como uma imagem tridimensional (Fig. 1-1). É possível tornar a imagem permanente fotogra-fando-a ou digitalizando-a para armazenamento em um computador.

¹ N. do R.C.: O mais correto é dizer que se faz uma contrastação, ou seja, o material é contrastado, e não corado.

² N. do R. C.: É chamada de micrografia eletrônica ou eletromicrografia.

Citoplasma

As **células** são as unidades funcionais básicas dos organismos complexos. As células que estão relacionadas entre si, ou que são semelhantes umas às outras, assim como as células que funcionam de um determinado modo ou servem a um propósito comum, agrupam-se formando **tecidos**. Os quatros tecidos básicos (epitélios, tecidos conjuntivos, tecidos musculares e tecido nervoso) que compõem o corpo, estão associados formando os **órgãos** que, por sua vez, estão unidos em **sistemas** de órgãos. A tarefa de cada sistema de órgão é específica, na qual ele realiza uma coleção de funções associadas, tais como digestão, reprodução e respiração.

Embora o corpo humano seja composto por mais de 200 diferentes tipos de células, cada uma realizando uma função diferente, todas as células possuem certas características comuns e assim podem ser descritas em termos gerais. Cada célula está envolvida por uma membrana plasmática, possui organelas que permitem exercer suas funções, sintetiza macromoléculas para o seu próprio uso ou para exportação, produz energia e é capaz de se comunicar com outras células (Figs. 2-1 a 2-4).

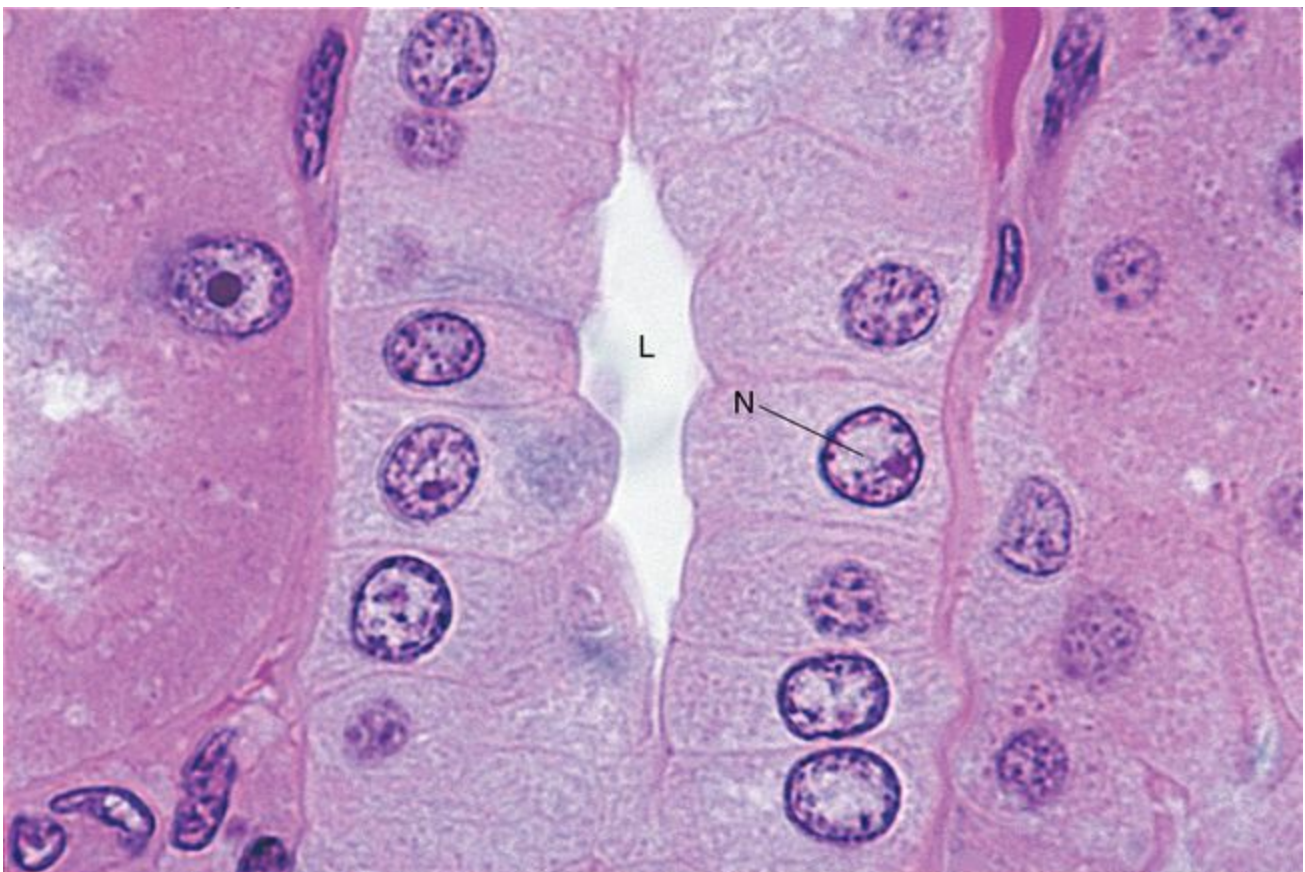


Figura 2-1 Fotomicrografia de típicas células do córtex renal de um macaco (975×). Note os

núcleos em tonalidade azul-arro-xeada (N) e o citoplasma em tonalidade rosada. Os limites de células individuais podem ser facilmente distinguidos. A área branca no meio do campo é o lúmen ou luz (L) de um túbulo coletor

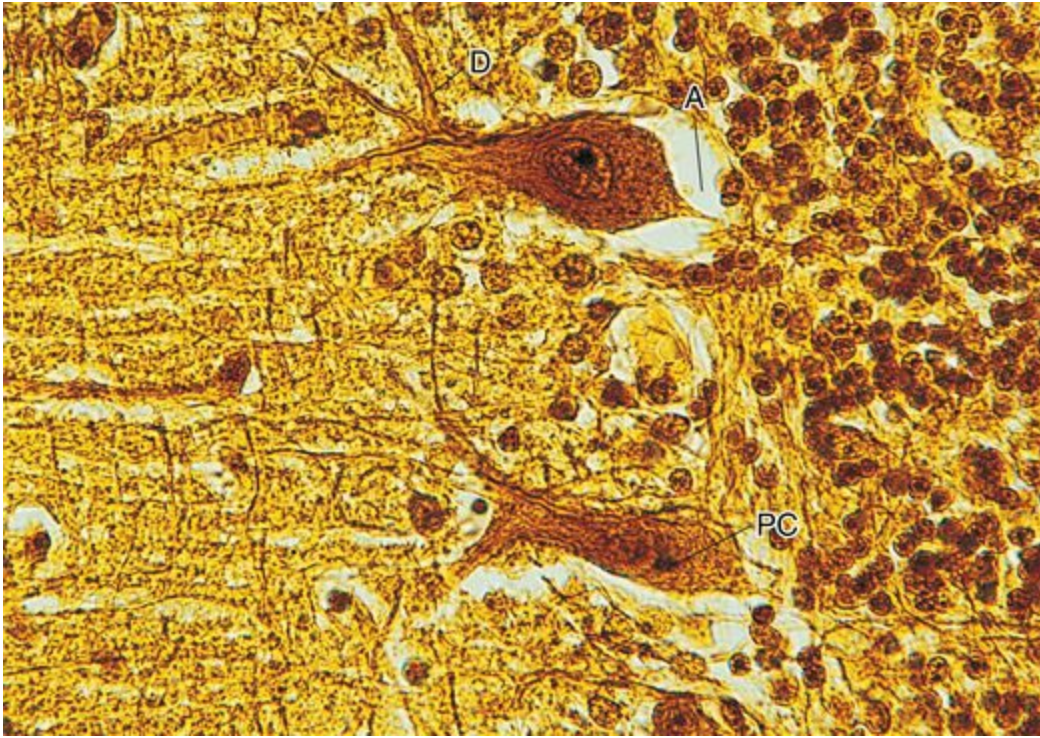


Figura 2-2 Células de Purkinje (PC) do cerebelo de um macaco (540×). Observe os longos prolongamentos ramificados, caracterizados como dendritos (D), e o axônio (A) destas células. O núcleo está localizado na porção mais larga da célula.

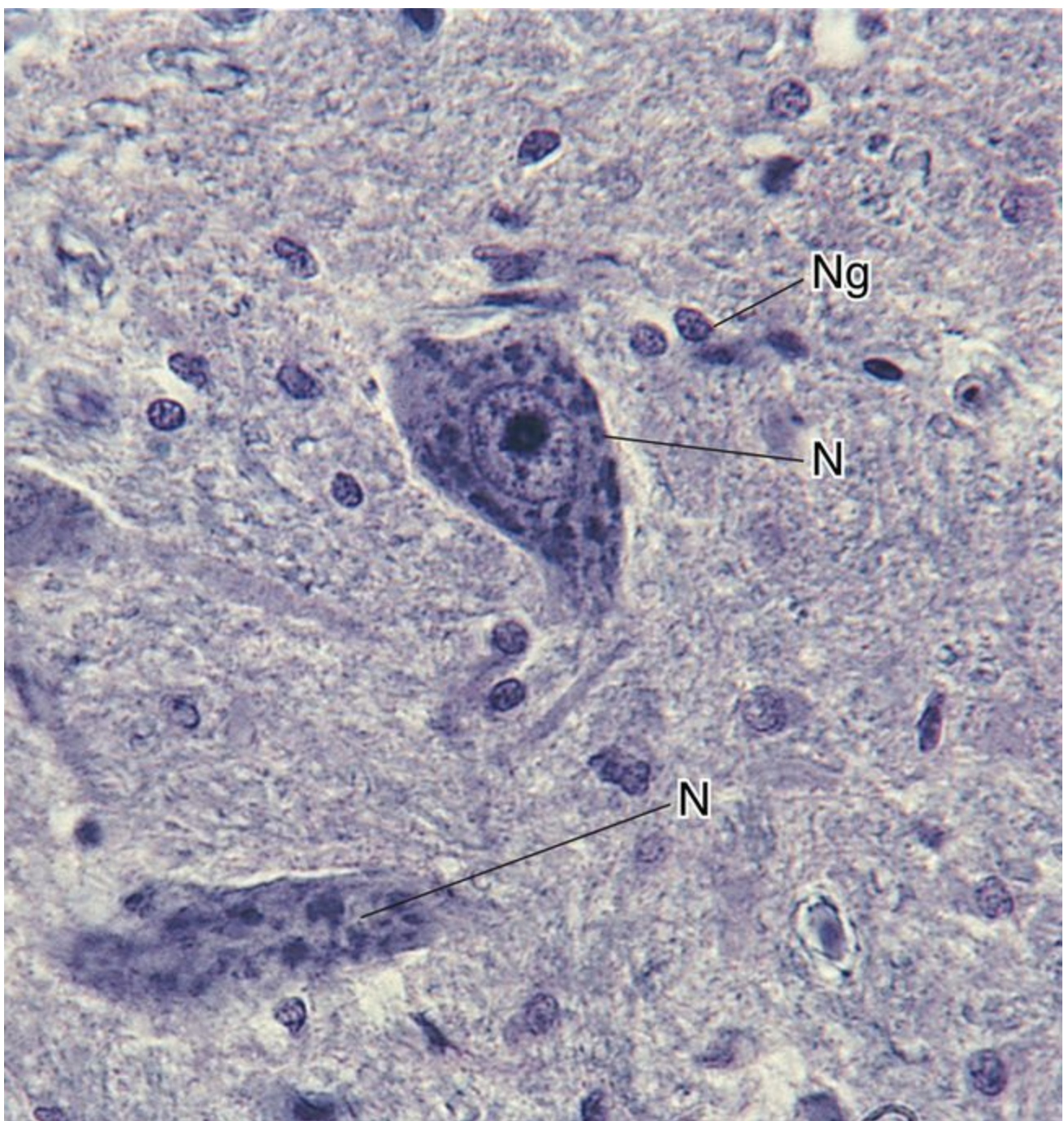


Figura 2-3 Neurônios motores da medula espinhal humana (540×). Estes neurônios têm numerosos prolongamentos (axônios e dendritos). O núcleo localizado centralmente e o grande e único nucléolo estão claramente visíveis. Os corpúsculos de Nissl (N; agregados de cisternas de retículo endoplasmático granular) são as características mais visíveis do citoplasma. Observe também os núcleos menores das células da glia (Ng).

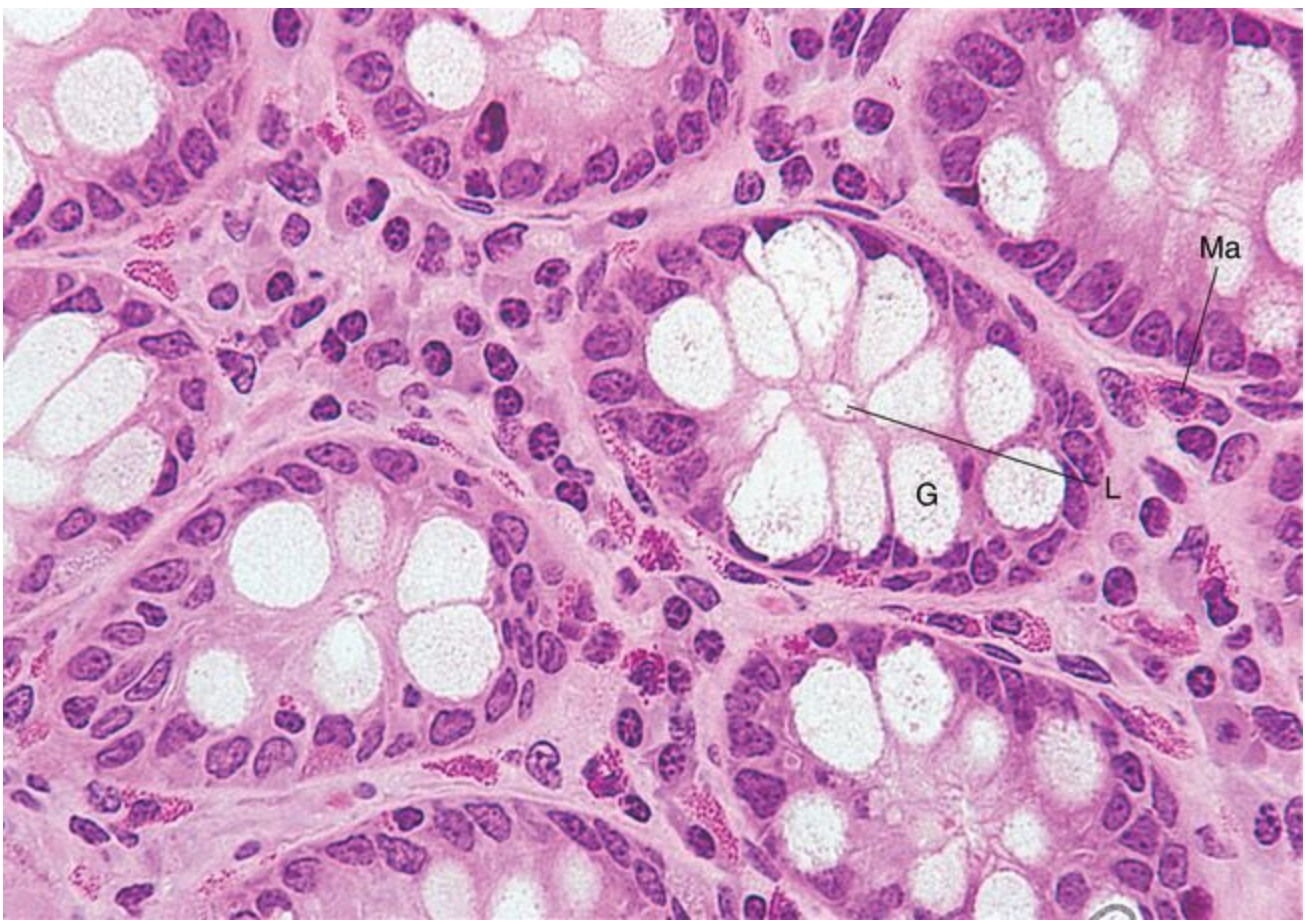


Figura 2-4 Células caliciformes (G) do intestino grosso (colo) de macaco (540×). Algumas células, tais como as células caliciformes, se especializam na secreção de substâncias. Estas células acumulam mucinogênio, o qual ocupa a maior parte do volume celular, e então o liberam no lúmen (L) do intestino. Durante o processamento do tecido, o mucinogênio é extraído deixando espaços vazios. Observe a presença de um mastócito (Ma).

O **protoplasma**, a substância viva da célula, está subdividido em dois compartimentos: o **citoplasma**, que se estende da membrana plasmática ao envoltório nuclear, e o **carioplasma**, a substância que forma o conteúdo do núcleo. O citoplasma está detalhado neste capítulo; o núcleo é discutido no [Capítulo 3](#).

A maior parte do citoplasma é representada pela água, na qual vários produtos inorgânicos e orgânicos são dissolvidos e/ou suspensos. Esta suspensão líquida é denominada **citossol**. O citossol contém **organelas**, estruturas metabolicamente ativas que realizam funções distintas ([Figs. 2-5 e 2-6](#)). Além disso, os formatos das células, sua habilidade de se mover e as suas vias intracelulares são mantidos por um sistema de túbulos e filamentos conhecido como **citoesqueleto**.

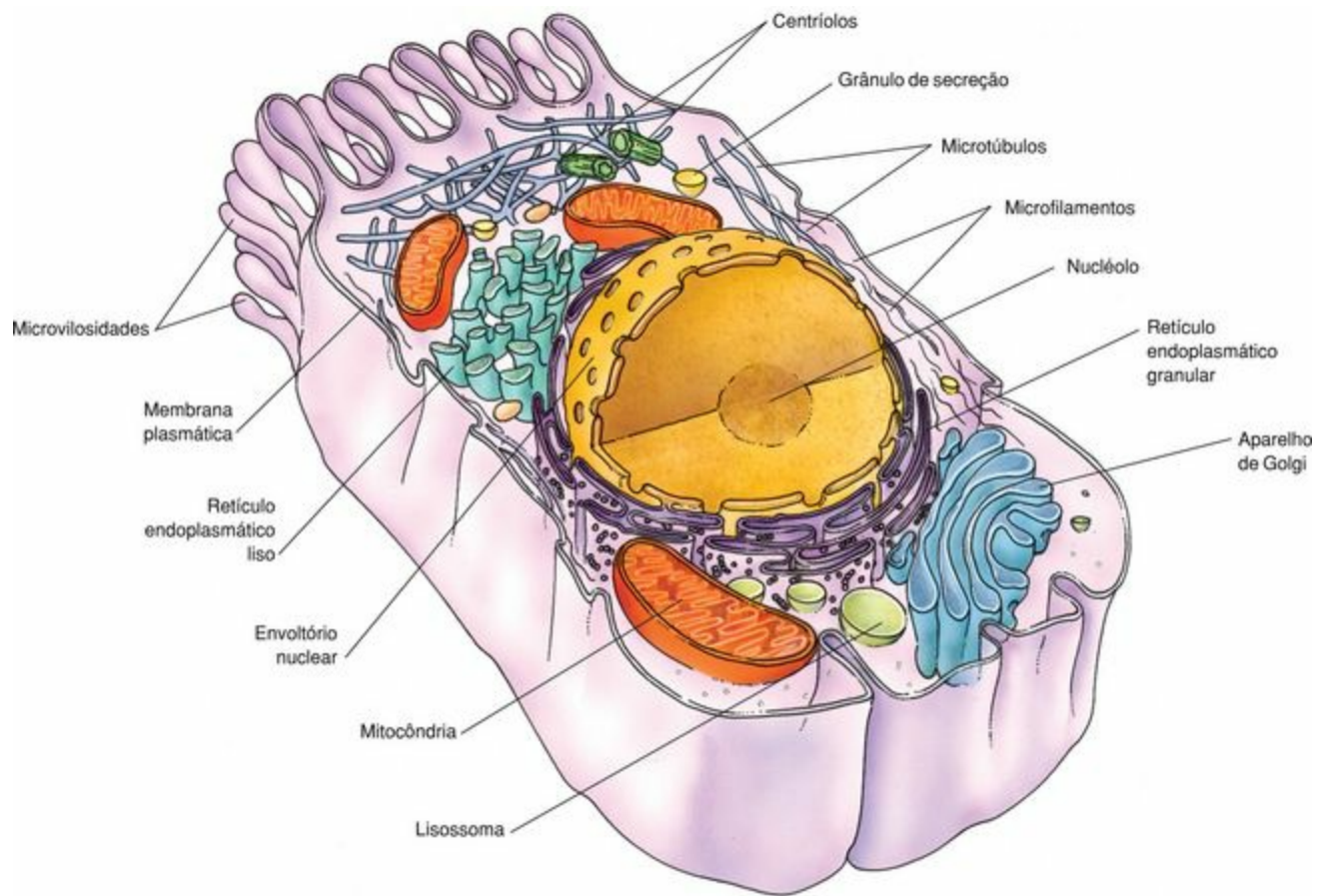


Figura 2-5 Ilustração tridimensional de uma célula idealizada, como visualizada por microscopia eletrônica de transmissão. Várias organelas e elementos do citoesqueleto estão mostrados.

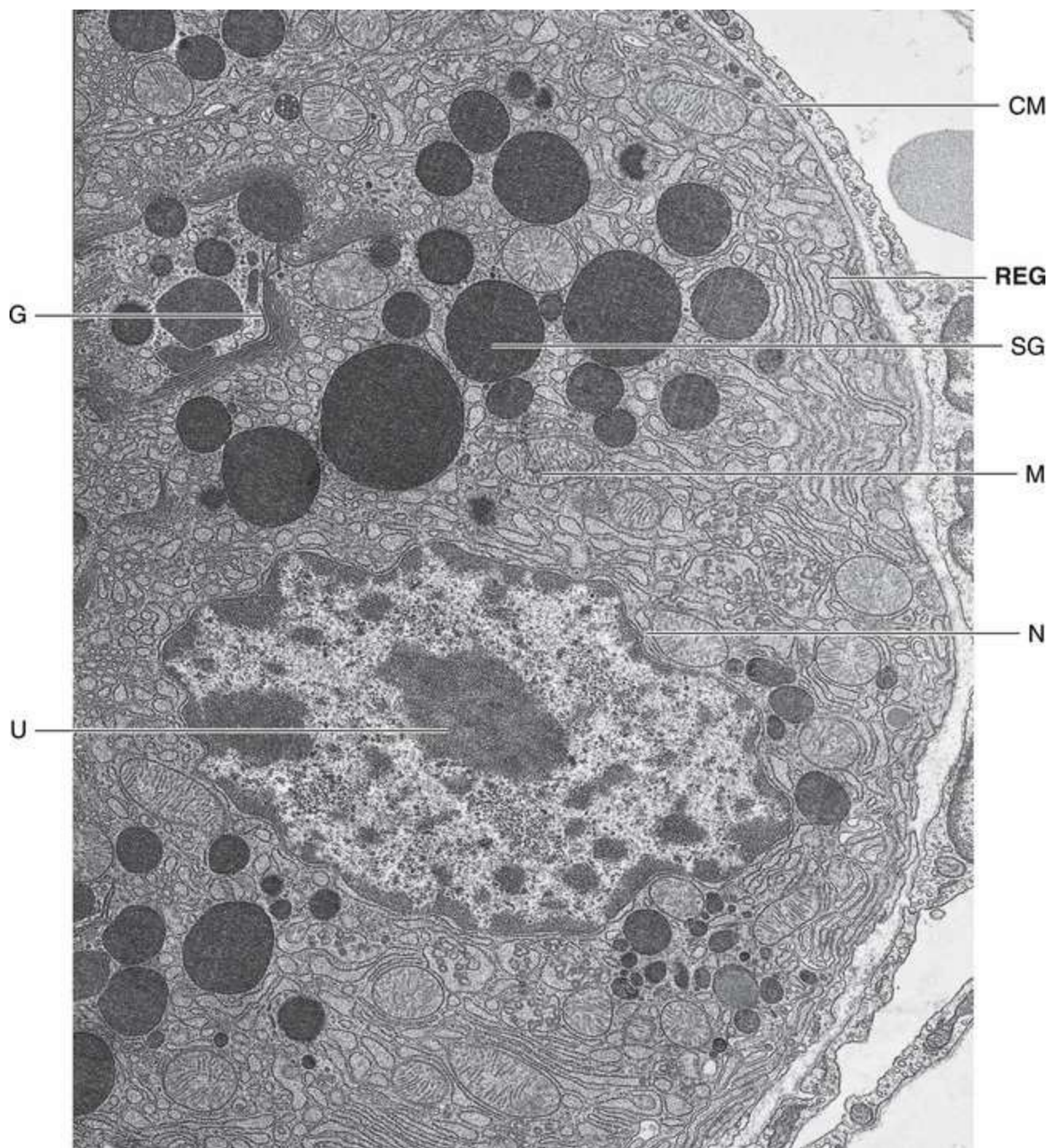


Figura 2-6 Eletromicrografia de uma célula acinosa da glândula uretral de um camundongo ilustrando o aspecto de algumas organelas (11.327×). CM, membrana plasmática; G, aparelho de Golgi; M, mitocôndrias; N, núcleo; REG, retículo endoplasmático granular; SG, grânulos de secreção; U, nucléolo.

(De Parr MB, Ren HP, Kepple L, et al: Ultrastructure and morphometry of the urethral glands in normal, castrated, and testosterone-treated castrated mice. Anat Rec 236:449-458, 1993.)

Finalmente, as células contêm **inclusões**, as quais consistem em subprodutos do metabolismo e formas de armazenamento de vários nutrientes, além de cristais inertes e pigmentos. Os tópicos a seguir discutem a estrutura e as funções dos principais constituintes das organelas, do citoesqueleto e das inclusões.

ORGANELAS

As organelas são estruturas celulares metabolicamente ativas que exercem funções específicas.

Apesar de algumas organelas terem sido descobertas por microscopia óptica, suas estruturas e funções não foram elucidadas até o advento da microscopia eletrônica de técnicas de separação e de procedimentos bioquímicos e histoquímicos sensíveis. Como resultado da aplicação destes métodos, agora se sabe que as membranas de organelas são compostas por uma bicamada de fosfolipídios, que não apenas dividem a célula em compartimentos, mas também promovem áreas de superfície aumentadas para reações bioquímicas essenciais para a manutenção da vida.

Membrana Plasmática (ou Membrana Celular)

A membrana plasmática forma uma barreira seletivamente permeável entre o citoplasma e o meio externo.

Cada célula é delimitada por uma membrana celular (também conhecida como **membrana plasmática** ou **plasmalema**), cujas funções básicas são:

A manutenção da integridade estrutural da célula

O controle dos movimentos de substâncias para dentro e para fora da célula (permeabilidade seletiva)

A regulação de interações célula-célula

O reconhecimento, através de receptores, de antígenos e de células estranhas, assim como também de células alteradas

A atuação como uma interface entre o citoplasma e o meio externo

O estabelecimento de sistemas de transporte para moléculas específicas

A transdução de sinais físicos e químicos extracelulares em eventos intracelulares.

As membranas plasmáticas não são visíveis ao microscópio óptico. Em eletromicrografias, a membrana plasmática tem aproximadamente 7,5 nm de espessura e aparece como uma estrutura trilaminar com duas delgadas linhas elétron-densas e uma área clara (elétron-lucente) entre ambas. Cada membrana tem cerca de 2,5 nm de espessura, e a estrutura inteira é conhecida como **membrana unitária** (Fig. 2-7). A linha densa interna (citoplasmática) é seu **folheto interno**; a linha densa externa é seu **folheto externo**.

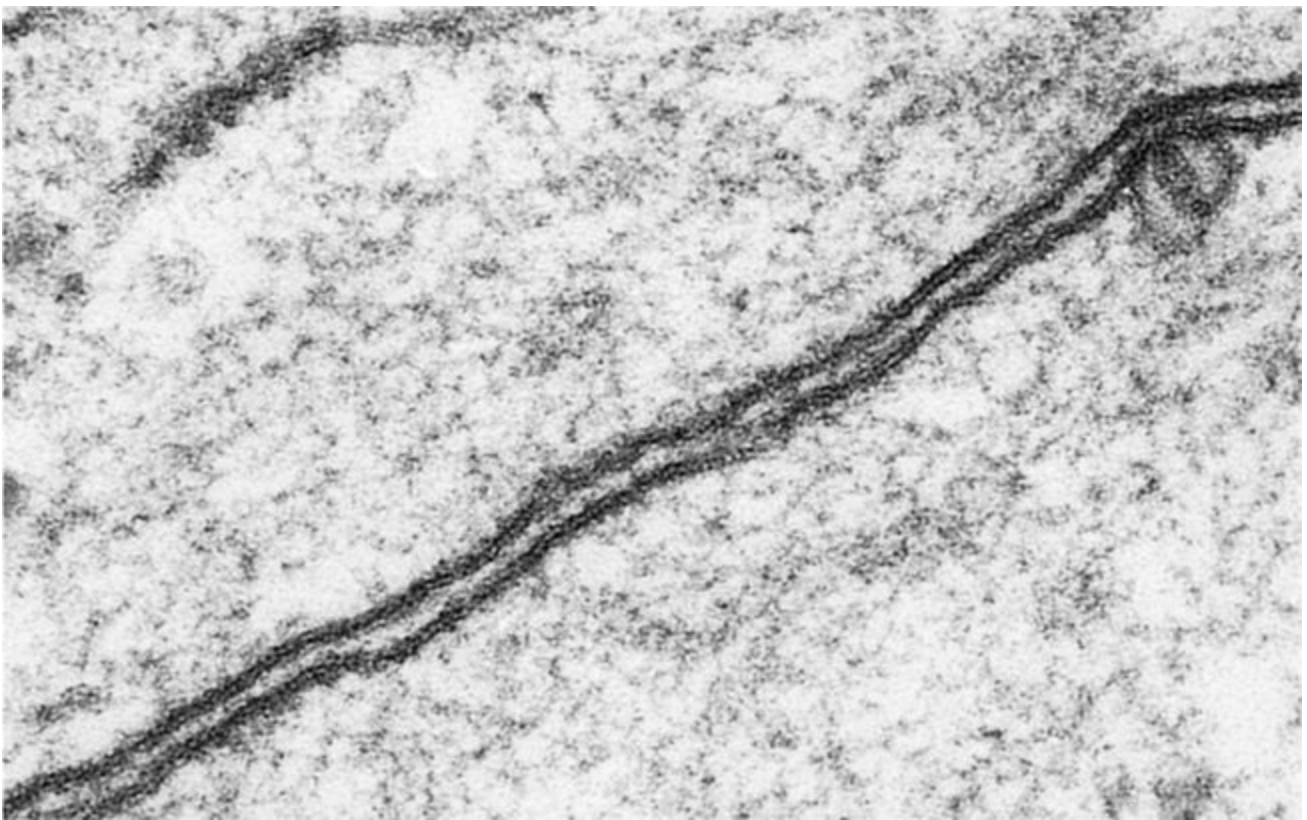


Figura 2-7 Eletromicrografia mostrando uma junção entre duas células que demonstra a estrutura trilaminar de duas membranas plasmáticas (240.000×).

(De Leeson TS, Leeson CR, Papparo AA: Text/Atlas of Histology. Philadelphia, WB Saunders, 1988.)

Composição Molecular

A membrana plasmática é composta por uma bicamada fosfolipídica e proteínas integrais e periféricas associadas.

Cada folheto é composto de uma camada única de **fosfolipídios** e **proteínas** associadas, geralmente em uma proporção de 1:1 por peso. Entretanto, em certos casos, tais como na bainha de mielina, a massa do componente lipídico ultrapassa a do componente protéico na razão de 4:1. Os dois folhetos, compondo uma **bicamada lipídica** na qual **proteínas** estão suspensas, constituem a estrutura básica de todas as membranas das células (Fig. 2-8).

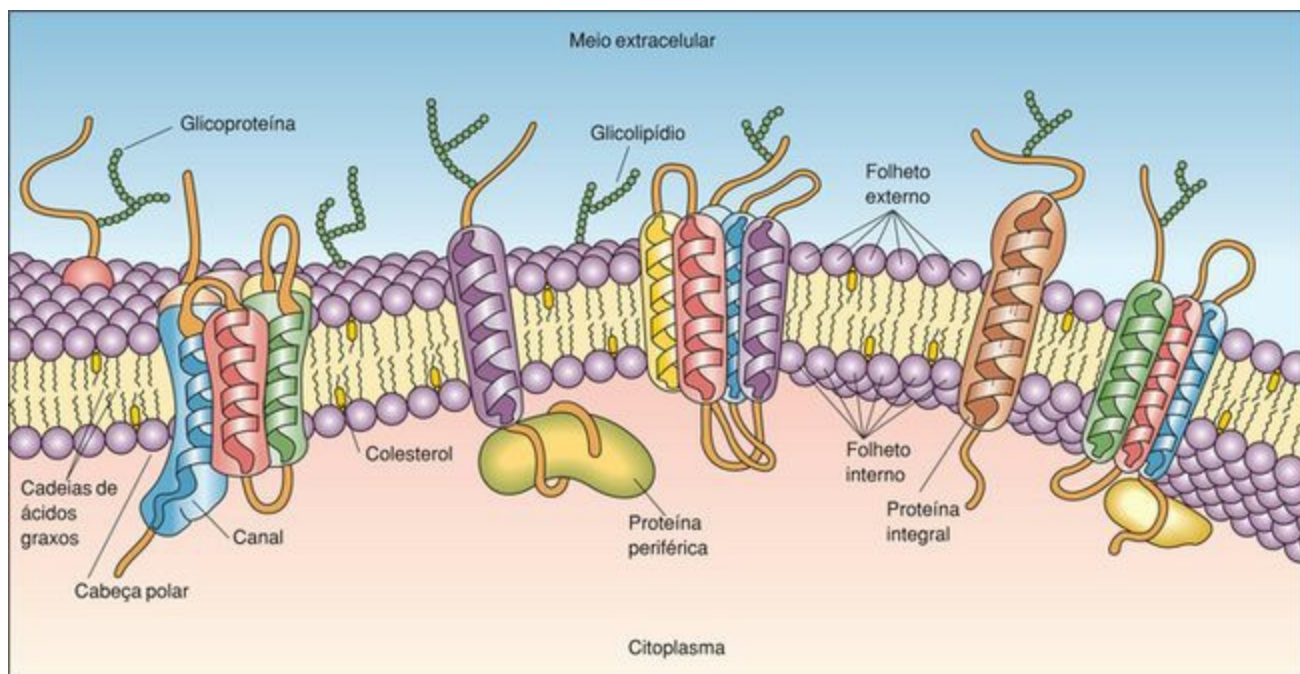


Figura 2-8 Um modelo do mosaico fluido da membrana plasmática.

Cada molécula de fosfolipídio da bicamada lipídica é composta de uma **cabeça polar**, localizada na superfície da membrana, e por duas longas **cadeias apolares** (caudas) de ácidos graxos projetadas para o centro da membrana plasmática (Fig. 2-8). As cadeias apolares (caudas) de ácidos graxos ficam uma de frente para a outra, dentro da membrana, e formam fracas ligações não-covalentes, mantendo a bicamada unida. Pelo fato de as moléculas de fosfolipídios serem compostas por uma cabeça **hidrofílica** e uma cauda **hidrofóbica**, tais moléculas são consideradas como **anfipáticas**.

As cabeças polares são compostas por **glicerol**, no qual um grupo nitrogenado com carga positiva ligase a um **grupo fosfato**, carregado negativamente. As duas caudas de ácidos graxos, sendo que geralmente apenas uma das quais é saturada, estão covalentemente ligadas ao glicerol. Outras moléculas anfipáticas, tais como **glicolipídios** e **colesterol**, também estão presentes na membrana plasmática. As moléculas de ácidos graxos insaturados aumentam a fluidez da membrana, enquanto o colesterol a diminui (embora concentrações de colesterol mais baixas do que o normal aumentem a fluidez da membrana).

Os componentes protéicos da membrana plasmática ocupam a bicamada lipídica inteira como **proteínas integrais** ou estão ligados à face citoplasmática (e às vezes à face extracelular) da bicamada lipídica como **proteínas periféricas**. Pelo fato de a maioria das proteínas integrais atravessar toda a espessura da membrana, elas são também denominadas **proteínas transmembranares**. As regiões de proteínas transmembranares que se projetam para dentro do citoplasma ou para o espaço extracelular são compostas de aminoácidos hidrofílicos, enquanto a região intramembranar consiste em aminoácidos hidrofóbicos. As proteínas transmembranar freqüentemente formam canais iônicos e proteínas carreadoras que facilitam a passagem de íons específicos e de moléculas através da membrana plasmática.

A maioria destas proteínas transmembranares são bastante longas e altamente dobradas, de

modo a fazer várias passagens através da membrana, e assim são conhecidas como **proteínas de passagem múltipla**. Comumente, as porções citoplasmática e extracelular destas proteínas possuem sítios receptores que são específicos para determinadas **moléculas sinalizadoras**. Uma vez estas moléculas sendo reconhecidas por estes sítios receptores, as proteínas integrais podem alterar sua conformação e realizar uma função específica.

Pelo fato de as mesmas proteínas integrais de membrana terem a habilidade de flutuar como *icebergs* no mar de fosfolipídios, este modelo é denominado como o **modelo do mosaico fluido** de estrutura da membrana. Entretanto, as proteínas integrais freqüentemente possuem mobilidade apenas limitada, especialmente em células polarizadas, nas quais regiões particulares da célula têm funções específicas.

As proteínas periféricas geralmente não formam ligações covalentes com proteínas integrais ou com componentes fosfolipídicos da membrana plasmática. Embora elas geralmente estejam localizadas na face citoplasmática da membrana plasmática, elas também estão na superfície extracelular. Essas proteínas podem formar ligações com moléculas de fosfolipídios ou com proteínas transmembranares. Freqüentemente, elas estão associadas a um sistema de segundos mensageiros da célula (veja a seguir) ou a componentes do citoesqueleto.

Usando técnicas de criofratura, pode-se clivar a membrana plasmática entre os seus dois folhetos para visualizar as superfícies hidrofóbicas (Figs. 2-9 e 2-10). A superfície externa do folheto interno é referida como a **face P** (mais próxima ao protoplasma); a superfície interna do folheto externo é conhecido com a **face E** (mais próxima ao meio extracelular). Eletromicrografias de membranas plasmáticas submetidas à criofratura mostram que as proteínas integrais, visualizadas pelo sombreamento das réplicas, são mais numerosas na face P do que na face E (Fig. 2-10).

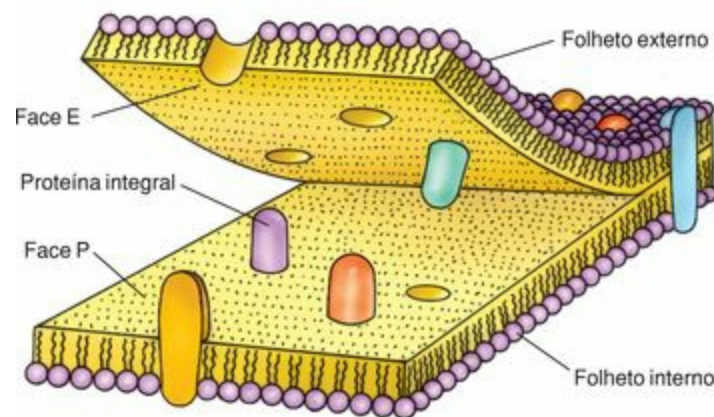


Figura 2-9 A face E e a face P da membrana plasmática.

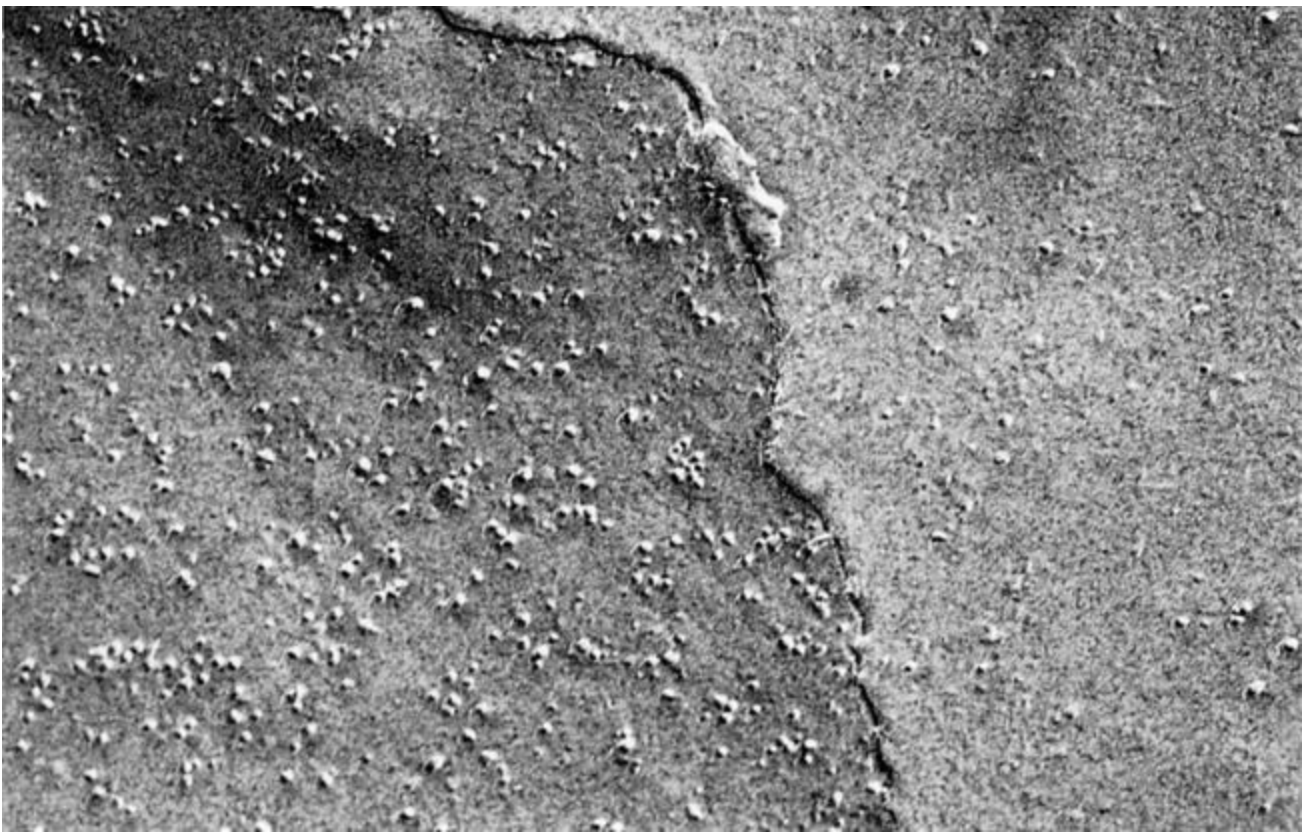


Figura 2-10 Réplica de criofratura de uma membrana plasmática (168.000×). A face E (à direita) está mais próxima ao meio extracelular, e a face P (à esquerda) está mais próxima ao protoplasma. Note que as proteínas integrais são mais numerosas na face P do que na face E.

(De Leeson TS, Leeson CR, Papparo AA: *Text/Atlas of Histology*. Philadelphia, WB Saunders, 1988.)

Glicocálix

O glicocálice, geralmente composto de cadeias de carboidratos, recobre a superfície celular.

Um revestimento felpudo, conhecido como **cobertura celular** ou glicocálix, é frequentemente evidente em eletromicrografias de membranas plasmáticas. Esta cobertura é geralmente composta de cadeias de carboidratos que estão covalentemente ligadas a proteínas transmembranares e/ou a moléculas de fosfolipídios do folheto externo (Fig. 2-8). Além disso, algumas moléculas da matriz extracelular, adsorvidas pela superfície celular, também contribuem para a sua formação. Sua intensidade e espessura variam, porém sua espessura pode chegar até 50 nm em algumas bainhas epiteliais, como em certas regiões de revestimento do sistema digestivo.

Por causa de seus numerosos grupamentos sulfato e carboxila, carregados negativamente, o glicocálix se cora intensamente com lectinas, assim como também por determinados corantes, tais como vermelho de rutênio e azul alciano (*alcian blue*), permitindo sua visualização ao microscópio óptico. A função mais importante do glicocálix é a proteção da célula contra interações com proteínas inapropriadas, e de lesões químicas e físicas. Outra função do glicocálix inclui o reconhecimento e a adesão célula-célula, como ocorre entre células endoteliais e neutrófilos, na coagulação sangüínea, e nas respostas inflamatórias.

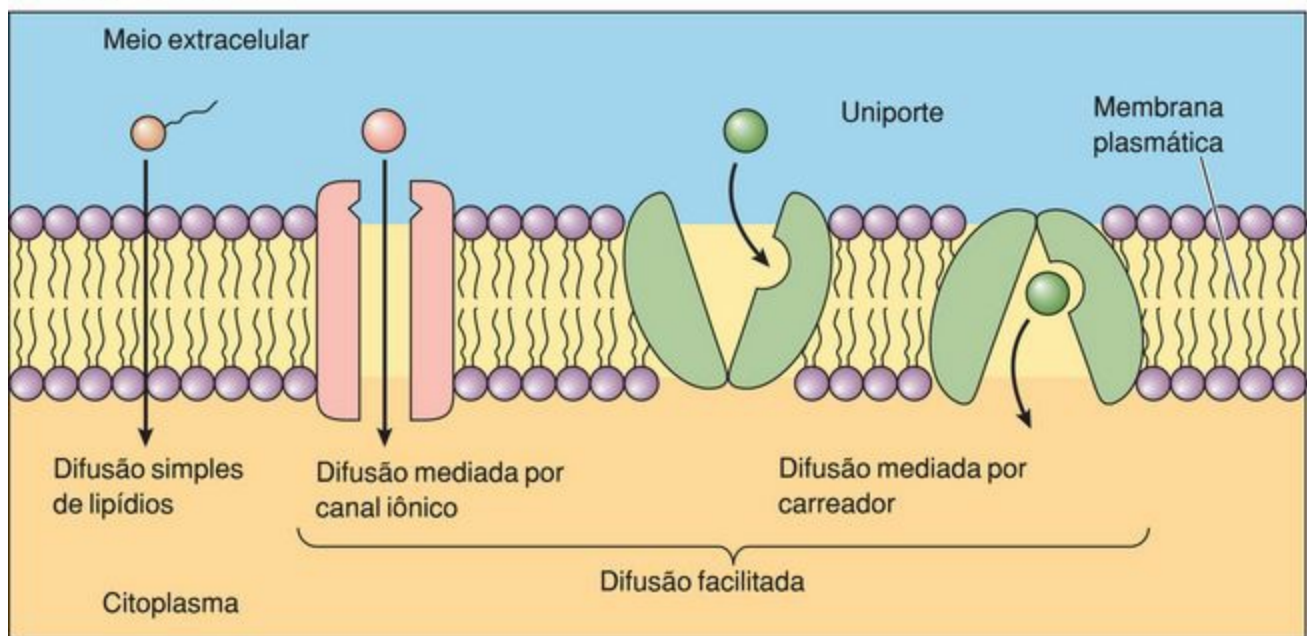
Proteínas de Membrana Transportadoras

As proteínas de membrana transportadoras são de dois tipos: proteínas canais e proteínas carreadoras; elas facilitam o movimento de moléculas aquosas e íons através da membrana plasmática.

Embora os componentes hidrofóbicos da membrana plasmática limitem o movimento de moléculas polares através dela, a presença e a atividade de proteínas transmembranares especializadas facilitam a transferência destas moléculas hidrofílicas através desta barreira. Estas proteínas transmembranares e complexos protéicos formam **proteínas canais** e **proteínas carreadoras**, as quais estão especificamente envolvidas com a transferência de íons e de pequenas moléculas através da membrana plasmática.

Poucas moléculas não-polares (p. ex., benzeno, oxigênio, nitrogênio) e moléculas polares não carregadas (p. ex., água, glicerol) podem se mover através da membrana plasmática por **difusão simples** através de seus gradientes de concentração. Entretanto, mesmo quando direcionado através de um gradiente de concentração, o movimento da maioria dos íons e de pequenas moléculas para atravessar a membrana necessita de proteínas de membrana transportadoras, sejam proteínas canais ou proteínas carreadoras. Este processo é conhecido como **difusão facilitada**. Pelo fato de ambos os tipos de difusão ocorrerem sem qualquer gasto de energia a não ser aquele inerente ao gradiente de concentração, estes mecanismos representam um **transporte passivo** (Fig. 2-11). Através da utilização de energia, as células podem transportar íons e pequenas moléculas contra seu gradiente de concentração. Apenas proteínas carreadoras podem mediar tal **transporte ativo**, o qual requer gasto de energia. As várias proteínas canais envolvidas na difusão facilitada são discutidas a seguir, e as proteínas carreadoras mais versáteis são consideradas mais adiante.

A Transporte Passivo



B Transporte Ativo

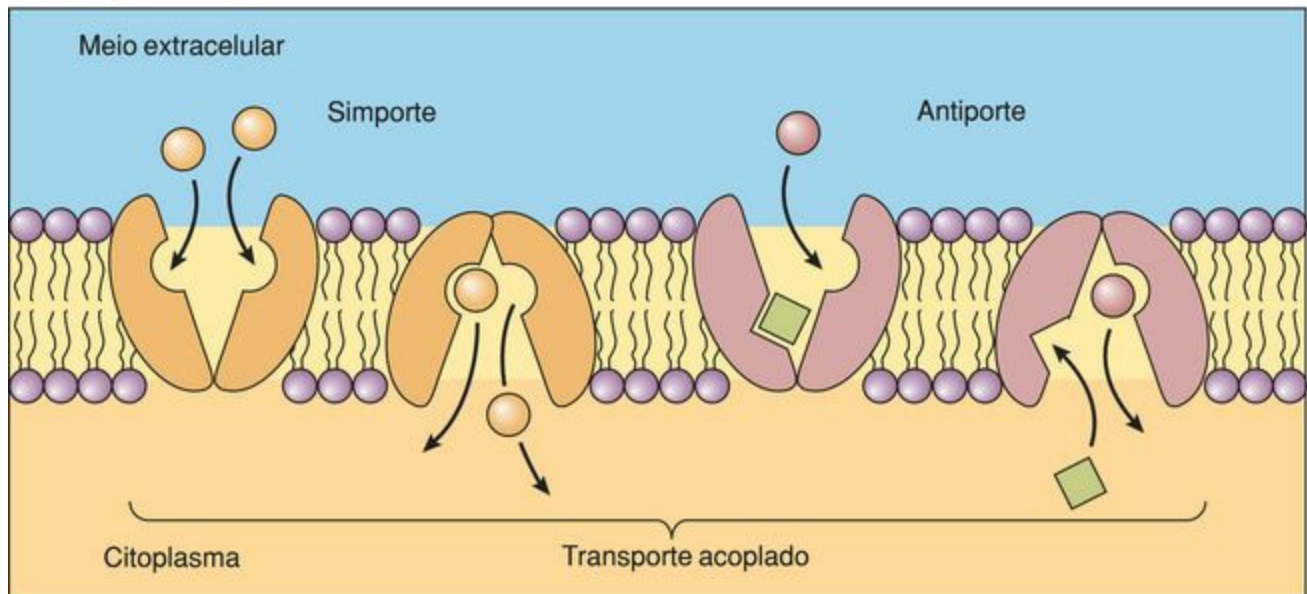


Figura 2-11 Tipos de transporte. A, Transporte passivo: difusão facilitada, que inclui difusão mediada por canal iônico e difusão mediada por carreador. B, Transporte ativo: tipos de transporte acoplado.

Proteínas Canais

As proteínas canais podem ser controladas por um mecanismo de abertura e fechamento (gated) ou não (ungated); elas são incapazes de transportar substâncias contra um gradiente de concentração.

As proteínas canais participam na formação de poros hidrofílicos, chamados de **canais iônicos**, através da membrana plasmática. Para formar canais hidrofílicos, as proteínas são dobradas de modo que os aminoácidos hidrofóbicos fiquem posicionados periféricamente, interagindo com as caudas de ácidos graxos dos fosfolipídios da bicamada lipídica, enquanto aminoácidos hidrofílicos voltados para dentro formam um revestimento polar interno para o canal.

Existem mais de 100 diferentes tipos de canais iônicos; alguns destes são específicos para um íon em particular, mas outros permitem a passagem de vários íons diferentes e pequenas moléculas solúveis em água. Embora estes íons e pequenas moléculas sigam gradientes de concentração químicos e eletroquímicos que direcionam a sua passagem, as células têm a capacidade de prevenir que certas substâncias entrem nestes túneis hidrofílicos por meio de **portões** (*gates*) controláveis que bloqueiam sua abertura. A maioria dos canais é controlada por estes mecanismos de **abertura e fechamento (portões)**, e apenas poucos não o são. Os canais controlados por portões são classificados de acordo com o mecanismo de controle necessário para abri-los.

CANAIS DEPENDENTES DE VOLTAGEM

Estes canais vão da posição fechada para a posição aberta, permitindo a passagem de íons de um lado da membrana para o outro. O exemplo mais comum em que tais canais podem ser estudados é a despolarização na transmissão dos impulsos nervosos. Em alguns canais, tais como canais de Na^+ , a posição aberta (ativa) é instável e o canal vai de uma posição aberta para uma **posição inativa**, na qual a passagem dos íons é bloqueada, e por um curto período de tempo (poucos milissegundos) a ativação do canal não pode ser realizada novamente. Este é o **período refratário** (ver no [Cap. 9](#) sobre tecido nervoso). A velocidade de resposta à despolarização também pode variar, e alguns dos canais são referidos como **canais dependentes de velocidade**.

CANAIS ATIVADOS POR LIGANTES

Os canais que necessitam da ligação de um **ligante** (molécula sinalizadora) à proteína canal para serem ativados são conhecidos como canais ativados por ligantes. Ao contrário dos canais dependentes de voltagem, estes canais permanecem abertos até que o ligante se dissocie da proteína canal; eles são conhecidos como **receptores ligados a canais iônicos**. Alguns destes ligantes que controlam esta ativação são neurotransmissores, enquanto outros são nucleotídeos.

Os **canais ativados por neurotransmissores** geralmente estão localizados na membrana pós-sináptica. O neurotransmissor se liga a uma região específica da proteína, alterando sua conformação molecular, e assim abrindo o canal ou portão e permitindo o influxo de um íon específico na célula. Alguns neurotransmissores são **excitatórios**, enquanto outros são **inibitórios**. Os neurotransmissores excitatórios (p. ex., a acetilcolina) facilitam a despolarização; os neurotransmissores inibitórios facilitam a hiperpolarização da membrana.

Em **canais ativados por nucleotídeos**, a molécula sinalizadora é um nucleotídeo (p. ex., o **monofosfato cíclico de adenosina [AMPc ou AMP cíclico]** em receptores olfatórios e o **monofosfato cíclico de guanosina [GMPc ou GMP cíclico]** nos bastonetes da retina) que se liga a uma região na proteína e, por alterar a conformação do complexo protéico, permite o fluxo de um íon em particular através do canal iônico.

CANAIS ATIVADOS MECANICAMENTE

Nestes canais, uma manipulação física real é necessária para abrir o canal. Um exemplo deste

mecanismo é encontrado nas células pilosas do ouvido interno. Estas células, localizadas sobre a membrana basilar, possuem **estereocílios** que estão embebidos em uma matriz conhecida como **membrana tectória**. Os movimentos da membrana basilar causam uma mudança nas posições das células pilosas, resultando no dobramento dos estereocílios. Esta distorção física abre os canais ativados mecanicamente dos estereocílios localizados no ouvido interno, permitindo a entrada de cátions na célula e a sua despolarização. Este evento gera impulsos que o cérebro interpreta como sons.

CANAIS IÔNICOS ATIVADOS POR PROTEÍNA G

Certos canais iônicos (p. ex., receptores muscarínicos de acetilcolina de células musculares cardíacas) necessitam da interação entre uma molécula receptora e um complexo de proteína G (discutido a seguir), com a resultante ativação da proteína G. A proteína G ativada então interage com a proteína canal, modulando a habilidade do canal de abrir ou fechar.

CANAIS NÃO CONTROLADOS POR “PORTÃO”

Uma das formas mais comuns de um canal não controlado por mecanismos de abertura e fechamento (portão) é o **canal vazante de potássio (K^+)**, o qual permite o movimento de K^+ através dele, sendo essencial na criação de uma **diferença de potencial elétrico (voltagem)** entre os dois lados da membrana plasmática. Pelo fato de o canal não ser controlado por portão, o trânsito de íons K^+ não está sob o controle da célula; ao contrário, a direção do movimento do íon reflete sua concentração nas duas faces da membrana.

AQUAPORINAS

Atualmente, 12 tipos diferentes de aquaporinas já foram identificados. Elas são uma família de proteínas de passagem múltipla que forma canais destinados à passagem de água de um lado da membrana plasmática para o outro. Alguns destes canais são puros transportadores de água (p. ex., a AqpZ), enquanto outros transportam glicerol (GlpF). Estas aquaporinas se diferenciam no transporte de duas moléculas através da restrição dos tamanhos dos poros, de tal forma que o glicerol seja muito grande para passar através dos poros do canal AqpZ. Uma interessante propriedade das aquaporinas é que elas são completamente impermeáveis a prótons, de modo que correntes de prótons não possam atravessar o canal, muito embora eles passem prontamente através das moléculas de água via o processo de configurações do tipo doador-receptor. As aquaporinas interferem com este modelo doador-receptor por forçarem moléculas de água a fazerem um movimento *de flip-flop* incompleto ao longo do canal, de modo que moléculas de água entrem no canal voltadas para cima (hidrogênio para cima e oxigênio para baixo) e saiam do canal voltadas para baixo (oxigênio para cima e hidrogênio para baixo). As aquaporinas em funcionamento apropriado no rim podem transportar acima de 20 L de água por hora, enquanto que o funcionamento inadequado de aquaporinas pode resultar em doenças tais como o diabetes insípido e cataratas congênicas dos olhos.

Proteínas Carreadoras

As proteínas carreadoras podem utilizar mecanismos de transporte direcionados pelo ATP para transportar substâncias através da membrana plasmática contra um gradiente de concentração.

As proteínas carreadoras são proteínas transportadoras de **passagem múltipla** que possuem sítios de ligação para íons ou moléculas específicos em ambos os lados da bicamada lipídica. Quando um soluto se liga ao sítio de ligação, a proteína carreadora se submete a mudanças conformacionais *reversíveis*; à medida que a molécula é liberada no outro lado da membrana, a proteína carreadora retorna à sua conformação original.

Conforme descrito anteriormente, o transporte por proteínas carreadoras pode ser **passivo** — ao longo de um gradiente de concentração eletroquímico — ou **ativo** — contra um gradiente. O transporte pode ser **uniporte** — uma única molécula move-se em uma única direção — ou **cotransporte** (ou **transporte acoplado**) — duas moléculas diferentes se movem na mesma direção (**simporte**) ou em direções opostas (**antiporte**) (Fig. 2-11). Os transportadores de solutos acoplados transportam os solutos simultânea ou seqüencialmente.

TRANSPORTE ATIVO PRIMÁRIO PELA BOMBA DE $\text{Na}^+\text{-K}^+$

Normalmente, a concentração de Na^+ é muito maior no lado de fora da célula do que no lado de dentro, e a concentração de K^+ é muito maior no lado de dentro da célula do que no lado de fora. A célula mantém este diferencial de concentração através do consumo de **trifosfato de adenosina (ATP)** para impulsionar uma proteína transportadora (cotransporte antiporte) conhecida como bomba de $\text{Na}^+\text{-K}^+$ (ou $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$). Esta bomba transporta íons K^+ para dentro e íons Na^+ para fora da célula, cada um contra um alto gradiente de concentração. Como esta concentração diferencial é essencial para a sobrevivência e funcionamento normal de praticamente toda célula animal, a membrana plasmática de todas as células animais possui um grande número destas bombas.

A bomba de $\text{Na}^+\text{-K}^+$ possui dois sítios de ligação para o K^+ no seu domínio extracelular e três sítios de ligação para o Na^+ em seu domínio citoplasmático; assim, para cada dois íons K^+ transportados para dentro da célula, três íons Na^+ são transportados para fora dela.

A **$\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$** tem sido associada ao bombeamento de $\text{Na}^+\text{-K}^+$. Quando três íons Na^+ se ligam ao domínio citosólico da bomba, o ATP é hidrolisado em **difosfato de adenosina (ADP)**, e o íon fosfato liberado é usado para fosforilar a ATPase, resultando na alteração da conformação da bomba, com a conseqüente transferência de íons Na^+ para fora da célula. A ligação de dois íons K^+ no domínio externo da bomba causa a desfosforilação da ATPase, com um subseqüente retorno da proteína transportadora à sua conformação original, resultando na transferência de íons K^+ para dentro da célula.

A constante operação desta bomba reduz a concentração iônica intracelular, resultando na diminuição da pressão osmótica intracelular. Se a pressão osmótica dentro da célula não fosse reduzida pela bomba de $\text{Na}^+\text{-K}^+$, a água poderia entrar na célula em grandes quantidades, levando-a a

inchar e finalmente a sucumbir à lise osmótica (*i. e.*, ela explodiria). Por isso, é através da operação desta bomba que a célula é capaz de regular sua osmolaridade, e, conseqüentemente, seu volume. Além disso, esta bomba auxilia os canais vazantes de K^+ na manutenção do potencial da membrana plasmática.

Como os sítios de ligação no domínio externo da bomba não se ligam apenas ao K^+ , mas também ao glicosídeo **ouabaína**, este glicosídeo inibe a bomba de Na^+-K^+ .

TRANSPORTE ATIVO SECUNDÁRIO POR PROTEÍNAS CARREADORAS QUE REALIZAM TRANSPORTE ACOPLADO

O transporte de Na^+ para fora da célula impulsionado pelo ATP estabelece uma baixa concentração intracelular deste íon. O reservatório de energia inerente no gradiente de íon sódio pode ser utilizado por proteínas carreadoras para transportarem íons ou outras moléculas contra um gradiente de concentração. Frequentemente, este modo de transporte ativo é referido como transporte ativo secundário, distinto do transporte ativo primário, que utiliza a energia liberada pela hidrólise do ATP.

As proteínas carreadoras que participam do transporte ativo secundário são simportes ou antiportes. Como um íon Na^+ se liga ao domínio extracelular da proteína carreadora, outro íon ou pequena molécula (p. ex., **glicose**) também se liga a uma região no mesmo domínio da proteína carreadora, induzindo-a a uma alteração conformacional. A mudança na conformação resulta na transferência e subsequente liberação de ambas as moléculas no outro lado da membrana.

Sinalização Celular

A sinalização celular é a comunicação que ocorre quando células sinalizadoras liberam moléculas sinalizadoras que se ligam a receptores da superfície celular de células-alvo.

Quando células se comunicam umas com as outras, aquela que envia o sinal é chamada de **célula sinalizadora**; a célula que recebe o sinal é chamada de **célula-alvo**. A transmissão da informação pode ocorrer pela secreção ou pela apresentação de **moléculas sinalizadoras**, que entram em contato com **receptores** sobre a membrana da célula-alvo (ou no interior da célula, precisamente no citossol ou no núcleo), ou pela formação de poros intercelulares conhecidos como **junções comunicantes** (*gap junctions*), as quais permitem o movimento de íons e de pequenas moléculas (p. ex., o AMPc) entre duas células. (As junções comunicantes serão discutidas no [Capítulo 5](#)).

A molécula sinalizadora, ou **ligante**, pode ser secretada ou liberada pela célula sinalizadora ou pode permanecer ligada à sua superfície e ser apresentada pelas células sinalizadoras à célula-alvo. Geralmente, um receptor de superfície celular é uma proteína transmembranar, enquanto um receptor intracelular é uma proteína que reside no citosol ou no núcleo da célula-alvo. Os ligantes que se ligam aos receptores da superfície celular geralmente são moléculas **polares** (hidrofílicas); aqueles que se ligam aos receptores intracelulares são **hidrofóbicos** (apolares) e assim podem se difundir através da membrana plasmática.

No mais seletivo dos processos de sinalização, a **sinalização sináptica**, a molécula sinalizadora, um neurotransmissor, é liberada tão próxima da célula-alvo que apenas uma célula é afetada pelo ligante. Uma forma mais generalizada, mas ainda localizada, de sinalização, a **sinalização parácrina**, ocorre quando a molécula sinalizadora é liberada no meio intercelular e afeta as células em sua vizinhança imediata. Ocasionalmente, a célula sinalizadora também é a célula-alvo, resultando em um tipo especializado de sinalização parácrina conhecido como **sinalização autócrina**. A forma mais largamente difundida de sinalização é a **sinalização endócrina**; neste caso, a molécula sinalizadora entra na corrente sanguínea para ser transportada até a célula-alvo situada a uma distância da célula sinalizadora.

Moléculas Sinalizadoras

As moléculas sinalizadoras se ligam a receptores extracelulares e intracelulares para provocar uma resposta celular específica.

A maioria das moléculas sinalizadoras é hidrofílica (p. ex., **acetilcolina**) e não pode passar através da membrana plasmática. Conseqüentemente, elas necessitam de receptores na superfície celular. Outras moléculas sinalizadoras são hidrofóbicas, tais como os **hormônios esteróides**, ou são pequenas moléculas apolares, tais como o **óxido nítrico (NO)**, que têm a habilidade para se difundir através da bicamada lipídica. Estes ligantes necessitam da presença de um receptor intracelular. Os ligantes hidrofílicos têm um tempo de vida muito curto (poucos milissegundos ou, no máximo, minutos), enquanto hormônios esteróides duram por períodos de tempo mais longos (várias horas ou dias).

As moléculas sinalizadoras freqüentemente agem em conjunto, de modo que vários ligantes diferentes sejam necessários antes que uma resposta celular específica seja provocada. Além disso, o mesmo ligante ou combinações de ligantes podem promover diferentes respostas de diferentes células. Por exemplo, a acetilcolina estimula a contração de células musculares esqueléticas, mas promove o relaxamento das células musculares cardíacas; em células endoteliais dos vasos sanguíneos, a acetilcolina estimula a liberação de óxido nítrico, mas em células parenquimatosas de algumas glândulas ela estimula a liberação dos conteúdos de seus grânulos secretores.

A ligação de moléculas sinalizadoras aos seus receptores ativa um **sistema de segundos mensageiros** intracelulares, iniciando uma cascata de reações que resulta na resposta necessária. Um hormônio, por exemplo, se liga a seus receptores na membrana plasmática de suas células-alvo. O receptor altera sua conformação, com a ativação resultante da **adenilato ciclase** (ou **adenilil ciclase**), uma proteína transmembranar cujo domínio citoplasmático catalisa a transformação de **ATP** em **AMPc**, um dos segundos mensageiros mais comuns.

O AMPc ativa uma cascata de enzimas no interior das células, potencializando deste modo os efeitos de poucas moléculas de hormônios na superfície celular. O evento intracelular específico depende de enzimas localizadas dentro da célula; assim, o AMPc ativa um conjunto de enzimas dentro de uma célula endotelial e um outro grupo de enzimas dentro da célula folicular da tireóide.

Conseqüentemente, a mesma molécula pode ter um efeito diferente em células diferentes. O sistema é conhecido como um sistema de segundo mensageiro, porque o hormônio é o primeiro mensageiro que ativa a formação do AMPc, o segundo mensageiro. Outros segundos mensageiros incluem o cálcio (Ca^{2+}), o GMPc, o trifosfato de inositol (IP3) e o diacilglicerol.

Os hormônios esteróides (p. ex., o cortisol) podem também se difundir através da membrana plasmática. Uma vez no citossol, eles se ligam aos **receptores de hormônios esteróides** (membros da **família de receptores intracelulares**), e o complexo ligante-receptor ativa a expressão gênica, ou a **transcrição** (a formação de **ácido ribonucléico mensageiro [RNAm]**). A transcrição pode ser induzida diretamente, resultando em uma **resposta primária** rápida, ou indiretamente, causando uma **resposta secundária** lenta. Na resposta secundária, o RNAm codifica a proteína que é necessária para ativar a expressão de genes adicionais.

Receptores da Superfície Celular

Os receptores da superfície celular são de três tipos: ligados a canais iônicos, ligados a enzimas e ligados à proteína G.

A maioria dos receptores de superfície celular é representada por **glicoproteínas** integrais que funcionam reconhecendo moléculas sinalizadoras e **transduzindo** o sinal em uma ação intracelular. As três principais classes de moléculas receptoras são receptores ligados a canais iônicos (veja anteriormente), receptores ligados a enzimas, e receptores ligados à proteína G.

RECEPTORES LIGADOS A ENZIMAS

Estes receptores são proteínas transmembranares cujos domínios extracelulares agem como receptores para ligantes específicos. Quando uma molécula sinalizadora se liga ao sítio receptor, o domínio intracelular do receptor torna-se ativado, adquirindo capacidade enzimática. Ela induz a formação de segundos mensageiros, tais como o GMPc, ou permite a reunião de moléculas sinalizadoras intracelulares que repassam o sinal para o interior da célula. Este sinal, em seguida, promove a resposta necessária por meio de sistemas adicionais de enzimas ativadas ou por estimular proteínas reguladoras de genes para iniciar a transcrição de genes específicos.

RECEPTORES LIGADOS À PROTEÍNA G

Estes receptores são proteínas de passagem múltipla cujos domínios extracelulares agem como regiões receptoras para ligantes. Suas regiões intracelulares têm dois sítios separados, um que se liga a proteínas G e outro que se torna fosforilado durante o processo de dessensibilização do receptor.

A maioria das células possui dois tipos de GTPases (monoméricas ou triméricas), cada qual com a capacidade de se ligar ao **trifosfato de guanosina (GTP)** e ao **difosfato de guanosina (GDP)**. As GTPases triméricas, ou **proteínas G**, são compostas de uma grande subunidade α e duas pequenas subunidades β e γ , e podem se associar a receptores ligados a proteínas G. Há vários tipos de proteínas G, incluindo:

Estimuladoras (G_s)

Inibidoras (G_i)

Sensíveis à toxina *Pertussis* (G_o)

Não-sensíveis à toxina *Pertussis* (G_{Bq})

Transducinas (G_t)

As proteínas G agem através de receptores ligados a enzimas que modulam os níveis de moléculas sinalizadoras intracelulares (segundo mensageiros) AMPc ou Ca.

Sinalização Via Proteínas G_s e G_t

As proteínas G_s (Fig. 2-12) geralmente estão presentes no estado **inativo**, no qual uma molécula de GDP está ligada à subunidade α . Quando um ligante se acopla ao receptor ligado à proteína G, ele altera a conformação do receptor, permitindo que este se ligue à subunidade α da proteína G_s , que, por sua vez, troca o seu GDP pelo GTP. A ligação de GTP estimula a dissociação da subunidade α não apenas do receptor, mas também das outras duas subunidades, e também estimula a sua ligação com a **adenilato-ciclase**, uma proteína transmembranar. Esta ligação ativa a adenilatociclase para formar muitas moléculas de AMPc a partir de moléculas de ATP. À medida que a ativação da adenilatociclase está ocorrendo, o ligante se desacopla do receptor ligado à proteína G, e este retorna à sua conformação original sem afetar a atividade da subunidade α . Dentro de poucos segundos, a subunidade α hidrolisa seu GTP a GDP, se separa da adenilatociclase (assim desativando-a), e se reassocia às subunidades β e γ .

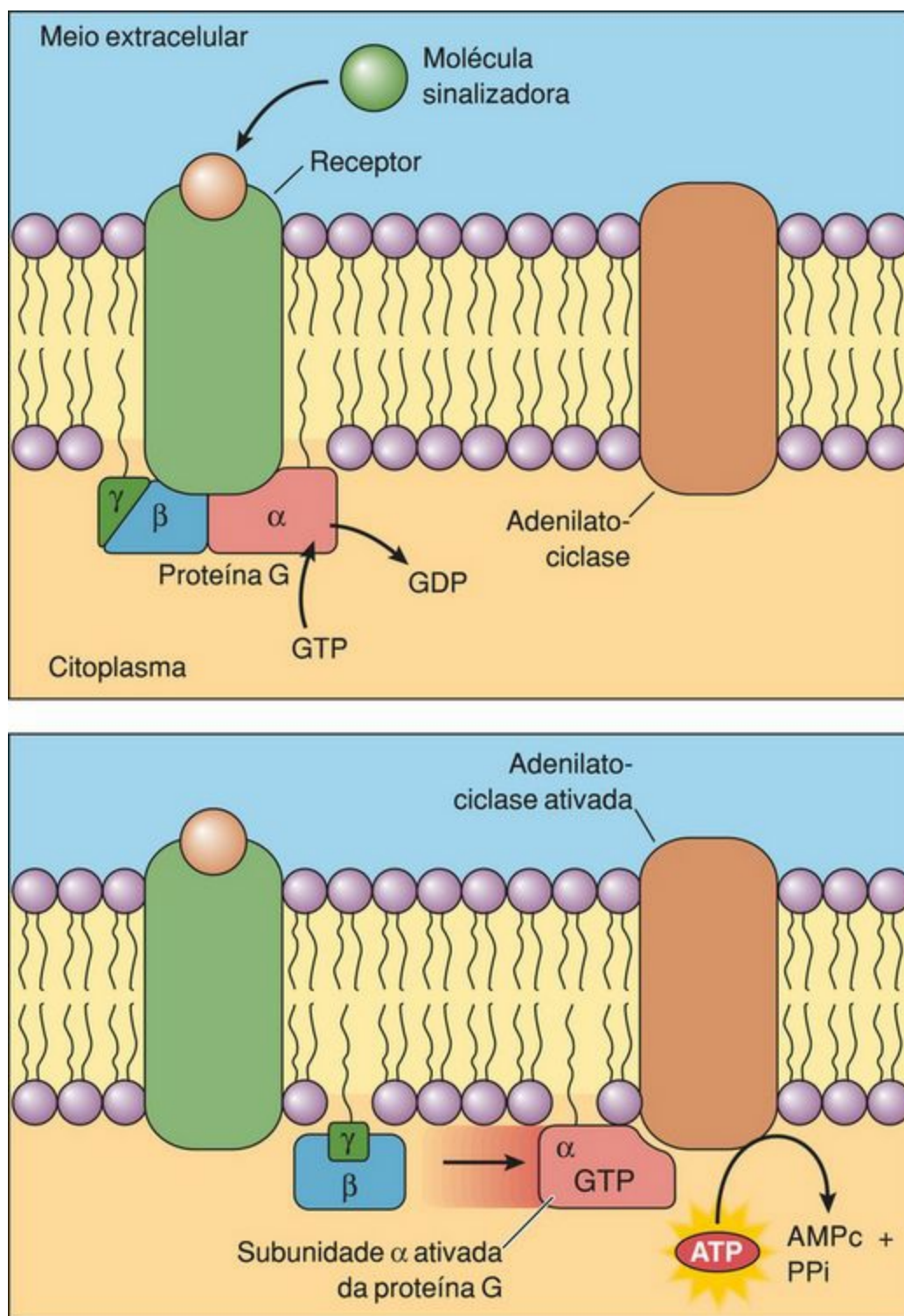


Figura 2-12 Receptor ligado à proteína G. Quando a molécula sinalizadora entra em contato com o seu receptor, a subunidade α se dissocia da proteína G, entrando em contato e ativando a adenilato-ciclase, a qual converte o trifosfato de adenosina (ATP) em monofosfato cíclico de adenosina (AMPc). GDP, difosfato de guanosina; GTP, trifosfato de guanosina; PPi, pirofosfato.

A proteína G_i comporta-se de forma similar à proteína G_s , porém, em vez de ativar a adenilato-ciclase, ela a inibe, de modo que o AMPc não seja produzido. A falta de AMPc evita a fosforilação, e assim a ativação, de enzimas que promoveriam uma resposta particular. Por isso, uma ligação de um ligante específico a um receptor específico pode ativar ou inativar a célula, dependendo do tipo de proteína G que se acopla à adenilato-ciclase.

O Monofosfato Cíclico de Adenosina Como um Segundo Mensageiro

O AMPc é uma molécula sinalizadora intracelular que ativa a proteína quinase dependente de AMPc (**A-quinase**) por se ligar a ela. A A-quinase ativada se dissocia em seus **componentes reguladores** e em duas **subunidades catalíticas ativas**. As subunidades catalíticas ativas fosforilam outras enzimas no citosol, iniciando assim uma cascata de fosforilações e resultando em uma resposta específica. Os níveis elevados de AMPc em algumas células resultam na transcrição de genes cujas regiões reguladoras possuem **elementos de resposta ao AMPc (CREs)**. A Aquinase fosforila, e assim ativa, uma proteína reguladora gênica conhecida como **proteína de ligação ao CRE (CREB)**, cuja ligação ao CRE estimula a transcrição destes genes.

Uma vez que o AMPc esteja presente em uma concentração bastante alta, uma resposta específica é provocada na célula-alvo. A fim de se evitarem respostas de duração excessivamente longa, o AMPc é rapidamente degradado por **fosfodiesterases de AMPc** a 5'-AMP, a qual é uma molécula incapaz de ativar a A-quinase. Além disso, as enzimas fosforiladas durante a cascata de fosforilações tornam-se desativadas por se tornarem desfosforiladas por uma outra série de enzimas (**fosfatases fosfoprotéicas de serina/treonina**).

Sinalização Via Proteína Go

Quando um ligante torna-se acoplado ao receptor ligado à proteína G, este receptor altera sua conformação e se liga à proteína G_o . Esta proteína trimérica se dissocia, e sua subunidade α ativa a **fosfolipase C**, a enzima responsável pela clivagem do fosfatidilinositol-bifosfato (PIP_2), um fosfolípido de membrana, em IP_3 (trifosfato de inositol) e **diacilglicerol**. O IP_3 sai da membrana e se difunde até o retículo endoplasmático, onde causa a liberação de Ca^{2+} — um outro segundo mensageiro — no citosol. O diacilglicerol permanece ligado no folheto interno da membrana plasmática e, com o auxílio do Ca^{2+} , ativa a proteína quinase C (**C-quinase**). A C-quinase, por sua vez, inicia uma cascata de fosforilação, cujo resultado final é a ativação de proteínas reguladoras de genes que iniciam a transcrição de genes específicos.

O IP_3 é rapidamente inativado por desfosforilação e o diacilglicerol é catabolizado dentro de poucossegundos após a sua formação. Estas ações asseguram que respostas a um ligante são de duração limitada.

Note que, pelo fato de o Ca^{2+} citosólico atuar como um importante segundo mensageiro, sua concentração citosólica deve ser cuidadosamente controlada pela célula. Estes mecanismos de controle incluem o seqüestro de Ca^{2+} pelo retículo endoplasmático, moléculas de ligação específica ao Ca^{2+} no citosol e nas mitocôndrias, e o transporte ativo deste íon para fora da célula.

Quando o IP_3 estimula níveis elevados de Ca^{2+} citosólico, os íons em excesso se ligam à **calmodulina**, uma proteína encontrada em alta concentração na maioria das células animais. O complexo Ca^{2+} -calmodulina ativa um grupo de enzimas conhecidas como **proteínas quinases dependentes de Ca^{2+} -calmodulina (CaM-quinases)**. As CaM-quinases têm numerosas funções reguladoras na célula, tais como a iniciação da glicogenólise, a síntese de catecolaminas, e a

contração do músculo liso.

Componentes Celulares Envolvidos na Síntese e Acondicionamento de Proteínas

Os principais componentes envolvidos nos mecanismos de síntese protéica da célula são os ribossomas (e polirribossomas), o retículo endoplasmático granular e o aparelho de Golgi.

Ribossomas

Os ribossomas são pequenas partículas, com aproximadamente 12 nm de largura e 25 nm de comprimento, compostas de proteínas e **RNA ribossomal (RNAr)**. Eles funcionam como uma superfície para a síntese de proteínas. Cada ribossoma é composto de uma **subunidade maior** e uma **subunidade menor**, ambas produzidas ou organizadas no nucléolo, e liberadas como entidades separadas no citosol. A subunidade menor tem um valor de sedimentação de 40S e é composta de 33 proteínas e um RNAr de 18S. O valor de sedimentação da subunidade maior é de 60S, e ela consiste em 49 proteínas e três RNAr. O valor de sedimentação dos RNAs é de 5S, 5,8S e 28S.

A subunidade menor tem um sítio de ligação para o RNAm, um **sítio P** (sítio peptidil) para a ligação do **ácido ribonucléico de transferência ou transportador (RNAt)** com o peptídeo em crescimento, um **sítio A** (sítio aminoacil) para a ligação do RNAt que chega trazendo o aminoácido a ser acrescentado no polipeptídeo, e um **sítio E** onde o RNAt impede que seus aminoácidos saiam do ribossoma. Alguns dos RNAr da subunidade maior são conhecidos como **ribozimas**, uma vez que eles têm atividade enzimática e catalisam a formação das ligações peptídicas. As subunidades maiores e menores estão presentes no citosol individualmente e não formam um ribossoma até que a síntese protéica comece.

Retículo Endoplasmático

O retículo endoplasmático (RE) é o maior sistema de membranas da célula, compreendendo aproximadamente metade do volume total das membranas de uma célula. Ele é um sistema de túbulos e vesículas interconectados, cujo lúmen é conhecido como **cisterna** (várias membranas delimitam várias cisternas). O RE tem dois componentes: o **retículo endoplasmático agranular liso (REA)** e o **retículo endoplasmático granular (REG)**. Embora somente o REG participe da síntese protéica, uma parte do REL também será discutida neste ponto, e o leitor deve ter em mente esta distinção.

Retículo Endoplasmático Agranular ou Liso (REA ou REL)

O REL é constituído por um sistema de túbulos anastomosados e vesículas achatadas delimitadas por membranas (Fig. 2-13). Admite-se que o lúmen do REL seja contínuo com o do retículo endoplasmático granular. Com exceção de células ativas na síntese de esteróides, colesterol e triglicerídeos, e células que atuam na detoxificação de matérias tóxicos (p. ex., álcool e barbitúricos), a maioria das células não possui grande quantidade de REL. O REL se tornou especializado em algumas células (p. ex., células musculares esqueléticas), onde ele é conhecido

como **retículo sarcoplasmático**. Aqui ele funciona no sequestro de íons cálcio do citosol, auxiliando no controle da contração muscular.

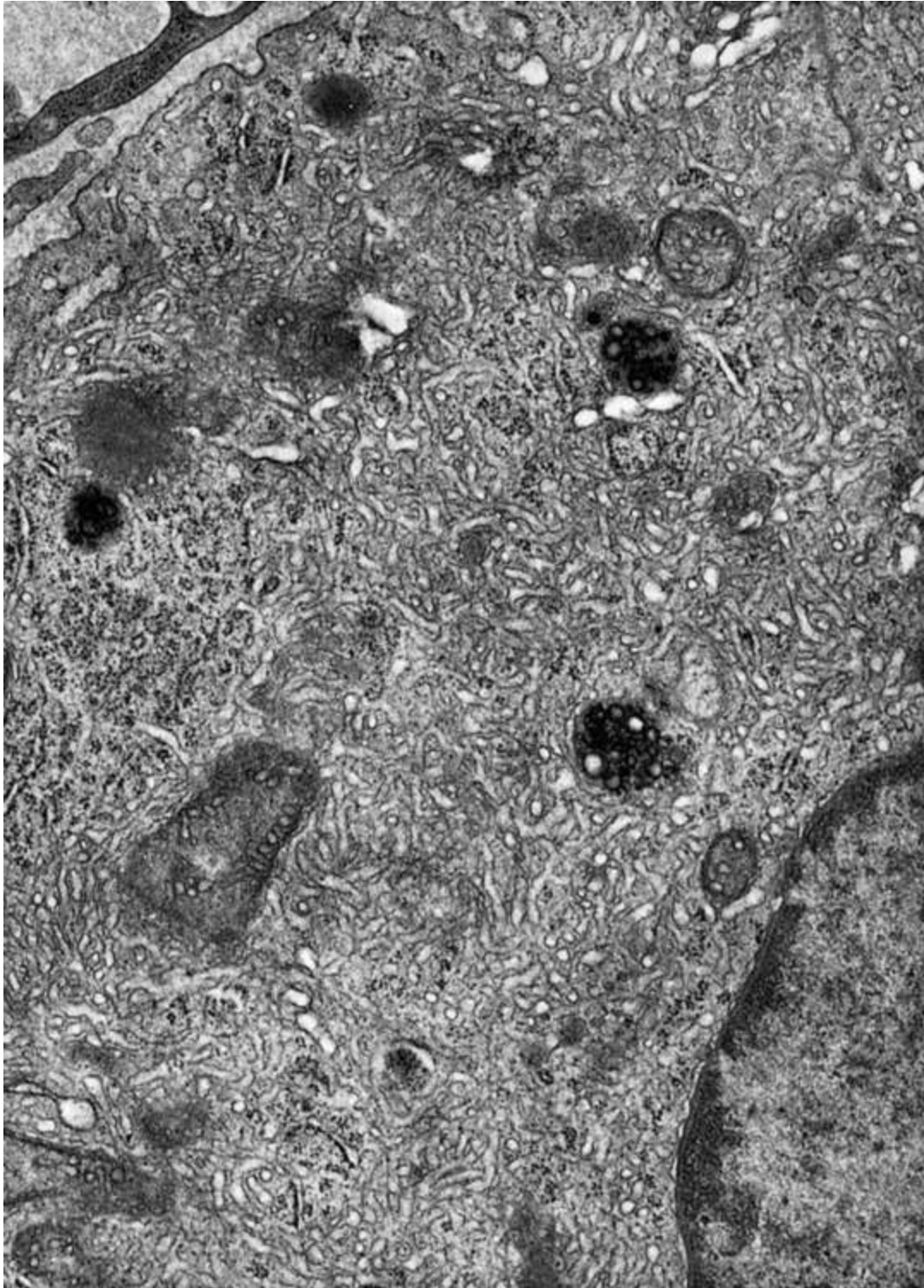


Figura 2-13 Eletromicrografia do retículo endoplasmático liso de uma célula do córtex da glândula supra-renal humana.

(De Leeson TS, Leeson CR, Papparo AA: Text/Atlas of Histology. Philadelphia, WB Saunders, 1988.)

Retículo Endoplasmático Granular

As células que realizam síntese de proteínas para exportação são ricamente providas de REG, o qual

se apresenta bastante desenvolvido (Fig. 2-6). As membranas desta organela são um pouco diferentes daquelas de seu equivalente liso, porque ela possui proteínas integrais que funcionam no reconhecimento e na ligação de ribossomas à sua superfície citosólica e também na manutenção da morfologia achatada do REG. Para os objetivos deste livro, as proteínas integrais de interesse são (1) os **receptores para a partícula de reconhecimento de sinal (proteínas de ancoragem)**, (2) as **proteínas receptoras de ribossomas** (riboforina I e riboforina II) e (3) as **proteínas dos poros**. Suas funções serão discutidas adiante.

O REG participa da síntese de todas as proteínas que são destinadas ao acondicionamento no interior de compartimentos ou à liberação na membrana plasmática. Ele também realiza modificações pós-traducionais destas proteínas, incluindo sulfatação, dobramento e glicosilação. Além disso, lipídios e proteínas integrais de todas as membranas da célula são produzidos pelo REG. As cisternas do REG são contínuas com a cisterna perinuclear, o espaço entre as membranas nucleares interna e externa, as quais compõem o envoltório nuclear.

Polirribossomas

As proteínas que serão acondicionadas são sintetizadas na superfície do REG, enquanto proteínas destinadas ao citosol são produzidas dentro do próprio citosol. A informação para a estrutura primária de uma proteína (seqüência de aminoácidos) está contida no ácido desoxirribonucleico (DNA) do núcleo. Esta informação é **transcrita** em uma fita de RNAm, que sai do núcleo e entra no citoplasma. Assim, a seqüência de códons do RNAm representa a cadeia de aminoácidos, na qual cada códon é composto de três nucleotídeos consecutivos. Como qualquer um dos três nucleotídeos consecutivos constitui um códon, é essencial que os componentes envolvidos na síntese protéica reconheçam o início e o final da mensagem; de outro modo, uma proteína incorreta será produzida.

Os três tipos de RNA possuem papéis distintos na síntese protéica: o **RNAm** (RNA mensageiro) contém as instruções específicas que codificam uma seqüência de aminoácidos. O **RNA_t** (RNA de transferência ou transportador) forma ligações covalentes com aminoácidos, formando o **RNA_t-aminoacil**. Estas reações são catalisadas por enzimas específicas, onde cada RNA_t reage com seu próprio aminoácido correspondente. Cada RNA_t também contém o **anticódon** que reconhece o códon no RNAm correspondente ao aminoácido que ele transporta. Finalmente, vários **RNA_r** (RNA ribossomais) se associam a um grande número de proteínas para formar as subunidades ribossômicas menores e maiores.

Síntese de Proteínas (Tradução)

A síntese de proteínas (tradução) ocorre nos ribossomas livres no citosol ou associados à superfície do retículo endoplasmático granular.

Os requisitos para a síntese de proteínas são:

Uma fita de RNAm

Moléculas de **RNA_t**, onde cada um carrega um aminoácido e possui um anticódon que reconhece o

códon do RNAm, que codifica um aminoácido específico

Subunidades ribossômicas menores e maiores.

É interessante que o tempo aproximado da síntese de uma proteína composta por 400 aminoácidos seja de aproximadamente 20 segundos. Como uma única fita de RNAm pode ter até 15 ribossomas traduzindo-a simultaneamente, um grande número de moléculas de proteínas pode ser sintetizado em um curto período de tempo. Este conglomerado de um complexo RNAm-ribossoma, que geralmente tem uma forma de espiral ou se assemelha a um grampo longo de cabelo, é conhecido como um **polirribossoma** ou **polissoma** (Fig. 2-14)

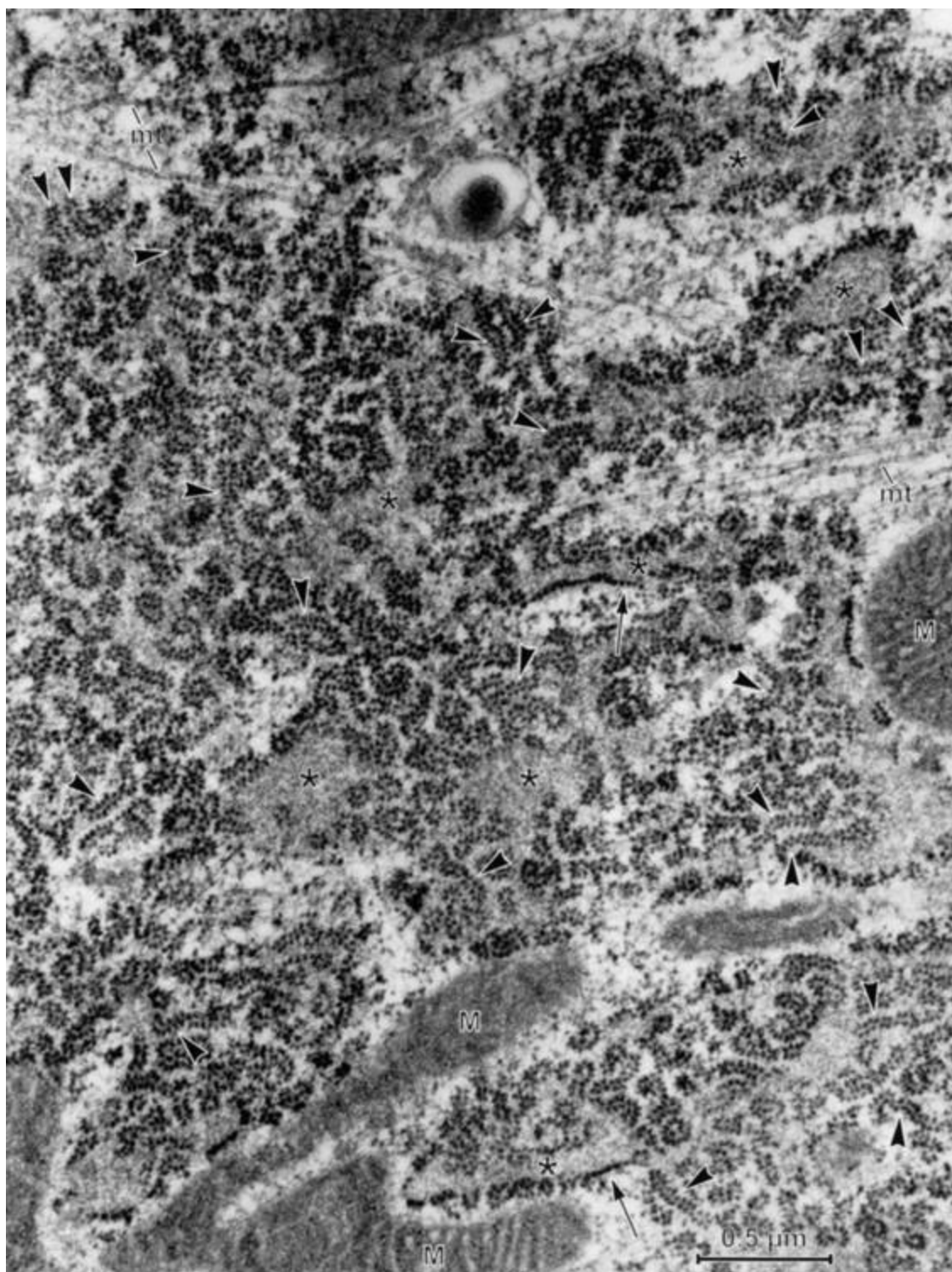


Figura 2-14 Eletromicrografia de polissoma ligado ao REG. As pontas de seta indicam o

retículo endoplasmático granular; as setas indicam ribossomas; os asteriscos indicam as cisternas; M, mitocôndria; mt, microtúbulo.

(De Christensen AK, Bourne CM: Shape of large bound polysomes in cultured fibroblasts and thyroid epithelial cells. Anat Rec 255: 116-129, 1999.)

Síntese de Proteínas Citossólicas

O processo geral de síntese de proteínas no citossol é descrito na Figura 2-15.

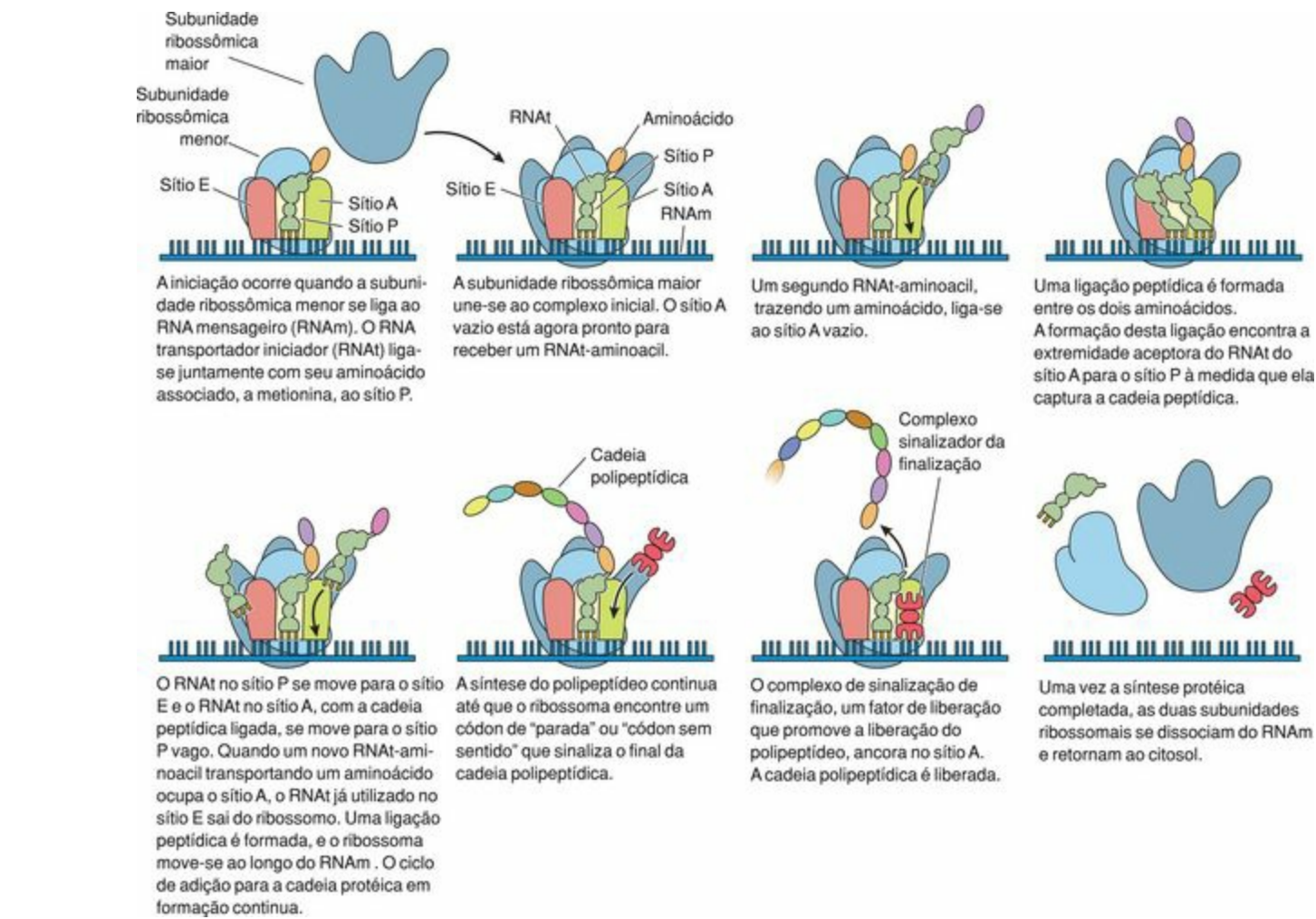


Figura 2-15 Síntese de proteínas no citossol.

ETAPA 1

O processo começa quando o sítio P da subunidade ribossômica menor é ocupado por um **RNAt iniciador** cujo anticódon reconhece o **códon AUG**, que codifica o aminoácido **metionina**.

Um **RNAm** liga-se à subunidade menor.

A subunidade menor auxilia o anticódon da molécula de RNAt a reconhecer o **códon de iniciação AUG** na molécula de RNAm. Esta etapa age como uma etapa de registro, de modo que os próximos três nucleotídeos da molécula de RNAm possam ser reconhecidos como o próximo códon.

ETAPA 2

A subunidade ribossômica maior se liga à subunidade menor e o ribossoma se move ao longo da cadeia de RNAm, em uma direção 5' para 3', até que o próximo códon se alinhe com o sítio A da subunidade menor.

ETAPA 3

Um RNAt acilado (um RNAt contendo um aminoácido) compara seu anticódon com o códon do RNAm; se eles combinarem, o RNAt se liga ao sítio A.

ETAPA 4

Os aminoácidos no sítio A e no sítio P formam uma ligação peptídica.

O RNAt no sítio P cede seu aminoácido para o RNAt no sítio A, que fica com dois aminoácidos ligados a ele. Estas reações são catalisadas pela enzima baseada no RNAr da subunidade maior, conhecida como **peptidil-transferase**.

ETAPA 5

O RNAt desaminado deixa o sítio P e se liga ao sítio E; o RNAt, com seus dois aminoácidos ligados a ele, se move do sítio A para o sítio P. Conseqüentemente, o ribossoma se move ao longo da cadeia de RNAm até que o próximo códon se alinhe com o sítio A da subunidade ribossômica menor, e o RNAt do sítio E é ejetado. A energia necessária para esta etapa é derivada da hidrólise do GTP.

ETAPA 6

As etapas 3 a 5 são repetidas, alongando a cadeia polipeptídica até que o códon de parada seja alcançado.

Existem três códons de parada (**UAG, UAA e UGA**), sendo que cada um destes pode parar a tradução.

ETAPA 7

Quando o sítio A da subunidade ribossômica menor alcança um códon de parada, um **fator de liberação** liga-se ao sítio A.

Este fator é responsável pela liberação da cadeia polipeptídica recém-formada do RNAt do sítio P para o citosol.

ETAPA 8

O RNAt sai do sítio P para o sítio E, o fator de liberação é liberado do sítio A, e as subunidades ribossômicas menores e maiores deixam o RNAm.

Síntese de Proteínas no Retículo Endoplasmático Granular

As proteínas que necessitam ser acondicionadas, seja para liberação no meio externo da célula ou

simplesmente para serem isoladas do citosol, devem ser identificadas e liberadas por **co-tradução** (durante o processo de síntese) dentro das cisternas do REG. O modo de identificação reside em um pequeno segmento do RNAm, localizado imediatamente após o códon iniciador, que codifica uma sequência de aminoácidos conhecida como o **peptídeo sinal**.

Utilizando-se da sequência anteriormente descrita para a síntese de proteínas no citossol, o RNAm começa a ser traduzido, formando o peptídeo sinal (Fig. 2-16). Este peptídeo é reconhecido por um complexo formado por RNA e proteínas localizado no citosol, a **partícula de reconhecimento do sinal (SRP)**. A SRP se liga ao peptídeo sinal e, ao ocupar o sítio P na subunidade menor do ribossomo, pára a tradução; em seguida, ela direciona o polissomo a migrar para o REG.

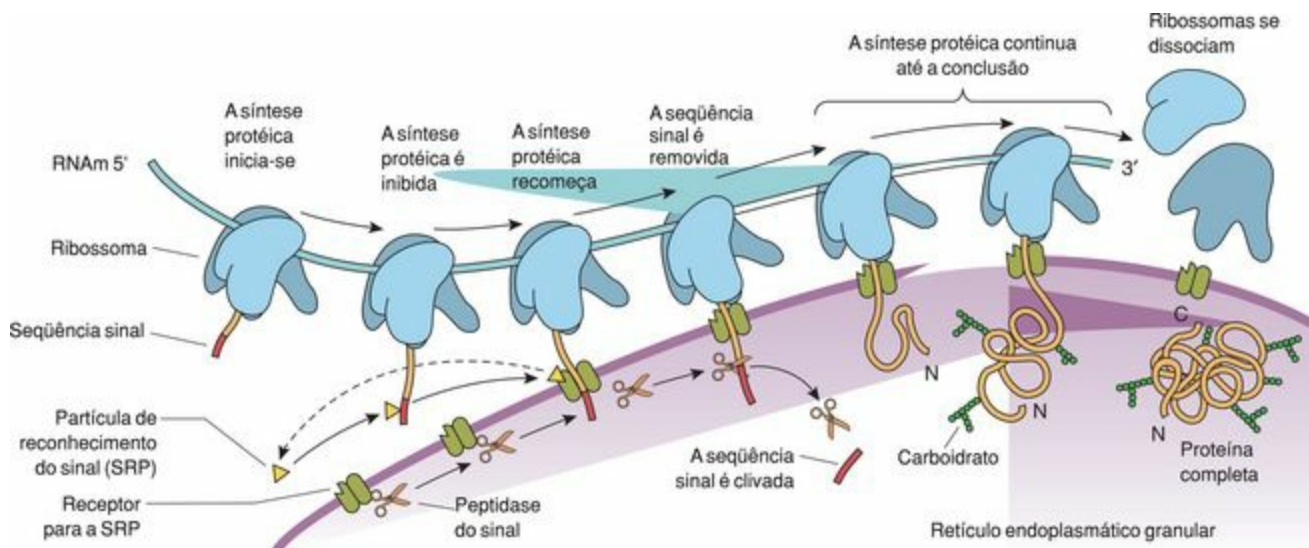


Figura 2-16 Síntese de proteínas no retículo endoplasmático granular C, extremidade carbóxi; RNAm, RNA mensageiro; N, extremidade amino; SRP, partícula de reconhecimento do sinal.

A proteína receptora da SRP (proteína de ancoragem) na membrana do REG se conecta à SRP, e a proteína receptora do ribossoma se conecta à subunidade maior do ribossoma, ligando o polissomo à superfície citosólica do REG. Desta forma, os eventos seguintes ocorrem quase que simultaneamente:

As proteínas do poro se reúnem, formando um **poro** através da bicamada lipídica do REG.

O peptídeo sinal conecta-se à proteína do poro e inicia a sua translocação (pela extremidade amino) para dentro da cisterna do REG.

A SRP é desalojada, retorna ao citosol, e libera o sítio P na subunidade ribossômica menor. O ribossoma permanece na superfície do REG.

À medida que a tradução se reinicia, a proteína nascente continua a ser canalizada para dentro da cisterna do REG.

Uma enzima ligada ao lado da membrana do REG voltado para a cisterna, conhecida como **peptidase do sinal**, cliva o peptídeo sinal da proteína em formação. O peptídeo sinal é degradado nos

aminoácidos que o compõem.

Como descrito anteriormente, quando o códon de parada é alcançado, a síntese protéica está completa, e as subunidades ribossômicas maior e menor se dissociam e retornam ao citosol para se juntar ao grupo de subunidades ribossômicas.

As proteínas recém-formadas são dobradas, glicosiladas e submetidas a modificações pós-traducionais adicionais dentro das cisternas do REG.

As proteínas modificadas deixam a cisterna através de pequenas **vesículas de transporte** (sem envoltório de clatrina) em regiões do REG desprovidas de ribossomas.

Aparelho de Golgi (ou Complexo de Golgi)

O aparelho de Golgi atua na síntese de carboidratos e na modificação e definição do destino das proteínas produzidas no REG.

As proteínas produzidas e acondicionadas no REG seguem uma **via obrigatória** para o aparelho de Golgi para as modificações pós-traducionais e acondicionamento. As proteínas destinadas a permanecer no REG ou a ir para um outro compartimento, além do aparelho de Golgi, possuem um sinal que as divergirá da via obrigatória.

O aparelho de Golgi é composto por uma ou mais séries de **cisternas** delimitadas por membranas levemente curvadas e achatadas, os sáculos da **pilha do Golgi**, a qual se assemelha a uma pilha de pães árabes que não estão conectados uns aos outros (Figs. 2-17 a 2-19). A periferia de cada sáculo (conseqüentemente, de cada cisterna) é dilatada e os bordos apresentam vesículas, as quais estão se fundindo ou brotando daquele compartimento particular.

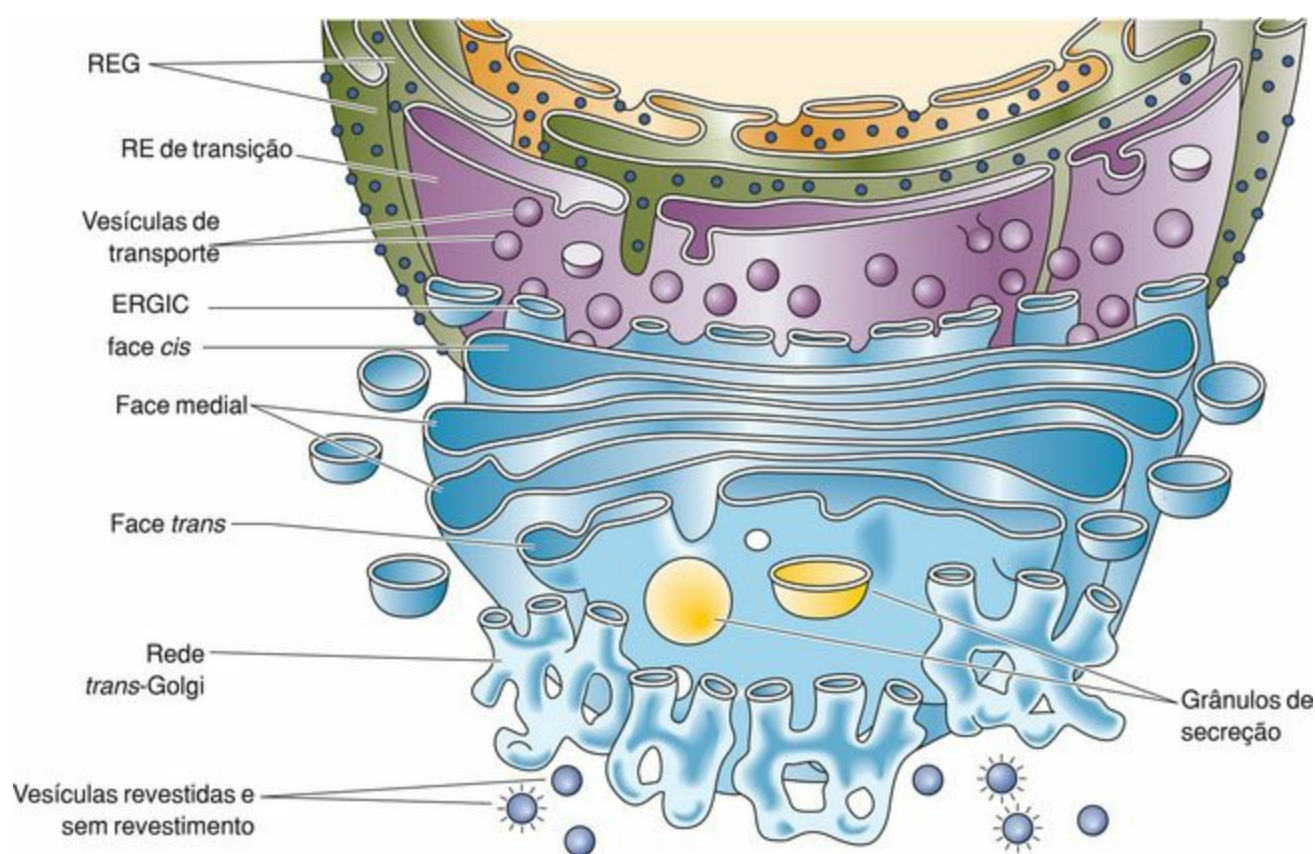


Figura 2-17 Retículo endoplasmático granular (REG) e o aparelho de Golgi. As vesículas de transferência contêm proteínas recém-sintetizadas e são transportadas até o compartimento intermediário entre o retículo endoplasmático e o aparelho de Golgi (ERGIC) e daí para o aparelho de Golgi. As proteínas são modificadas nas várias cisternas do aparelho de Golgi e entram na rede *trans-Golgi* para acondicionamento.

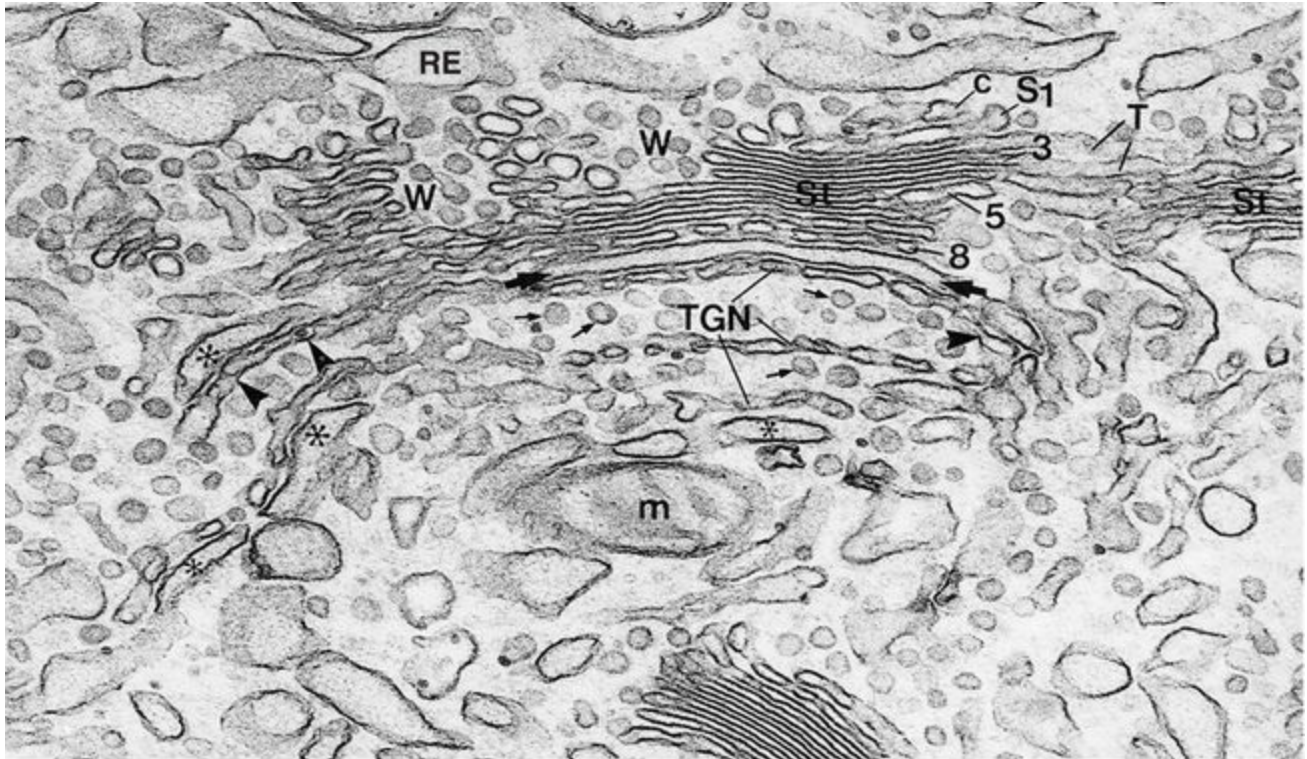


Figura 2-18 Eletromicrografia do aparelho de Golgi em uma célula do epidídimo de rato. RE, retículo endoplasmático; m, mitocôndria; TGN, rede *trans-Golgi*. Os números representam os sáculos do aparelho de Golgi.

(De Hermo L, Green H, Clermont Y: Golgi apparatus of epithelial principal cells of the epididymal initial segment of the rat: Structure, relations-hip with endoplasmic reticulum, and role in the formation of secretory vesicles. Anat Rec 229:159-176, 1991.)

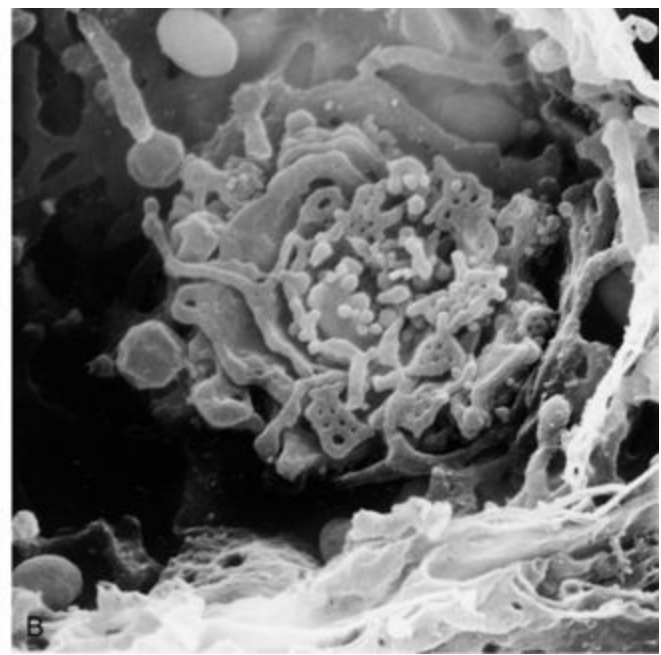
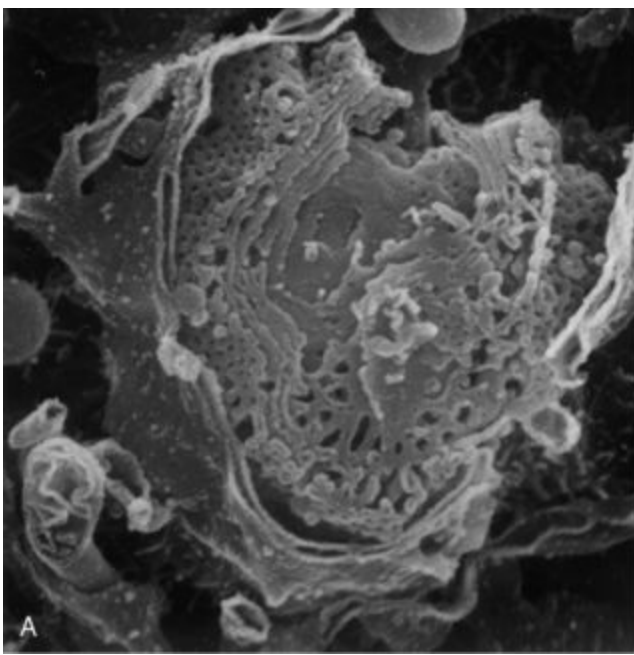


Figura 2-19 A, Vista da superfície da rede *cis*-Golgi em uma espermátide na etapa 6. O sáculo situado em posição mais *cis* é uma rede regular de túbulos membranosos anastomosados, recobertos pelo retículo endoplasmático. Alguns dos sáculos mediais com poros maiores e mais irregulares, mas em menor número, são visíveis sob o sáculo *cis* do Golgi. B, Vista superficial de uma outra rede *cis*-Golgi em uma espermátide na etapa 6. Note a fenestração nas margens dos irregulares sáculos da rede *trans*-Golgi.

(De Ho HC, Tang CY, Suarez SS: *Three-dimensional structure of the Golgi apparatus in mouse spermatids: A scanning electron microscopic study. Anat Rec* 256: 189-194, 1999.)

Cada pilha do Golgi tem três níveis de sáculos que delimitam cisternas:

A face *cis* (ou rede *cis*-Golgi)

A região medial (região intermediária)

A face *trans* (ou rede *trans*- Golgi)

A face *cis* encontra-se mais próxima do REG. Ela possui uma forma convexa e é considerada a região de entrada, pois as proteínas recém-formadas pelo REG entram nas cisternas da face *cis* antes que se permita que elas entrem em outras cisternas do aparelho de Golgi. A face *trans* possui uma forma côncava e é considerada a região de saída, pois a proteína modificada está pronta para ser acondicionada e enviada ao seu destino a partir daqui.

Existem dois compartimentos adicionais de interesse, um associado à face *cis* e outro à face *trans*. Localizado entre o REG e a face *cis* do aparelho de Golgi, encontra-se um compartimento intermediário de vesículas, ou **compartimento intermediário entre o aparelho de Golgi e o retículo endoplasmático (ERGIC)**; o outro compartimento é a **rede *trans*-Golgi (TGN)**, localizada na área distal do aparelho de Golgi. O ERGIC, também conhecido como complexos tubulovesiculares, é uma coleção de vesículas e túbulos formada pela fusão de **vesículas de transferência** (ou de transporte) derivadas da cisterna final do REG, conhecida como **retículo**

endoplasmático de transição (TER). Estas vesículas de transferência brotam do TER e contêm proteínas nascentes sintetizadas na superfície e modificadas dentro das cisternas do REG.

As vesículas derivadas do ERGIC seguem o seu caminho para e se fusionam com a periferia dos sáculos da face *cis* do aparelho de Golgi, liberando assim a proteína neste compartimento para sua posterior modificação. As proteínas modificadas são transferidas das cisternas *cis* para as cisternas mediais e finalmente para as cisternas *trans* via vesículas que se separam e se fusionam com as bordas do compartimento em questão (Fig. 2-20). À medida que as proteínas vão passando através do aparelho de Golgi, elas vão sendo modificadas no interior das cisternas da pilha do Golgi. Proteínas que formam a porção central de moléculas de glicoproteínas tornam-se altamente glicosiladas, enquanto que outras proteínas adquirem ou perdem resíduos glicídicos.

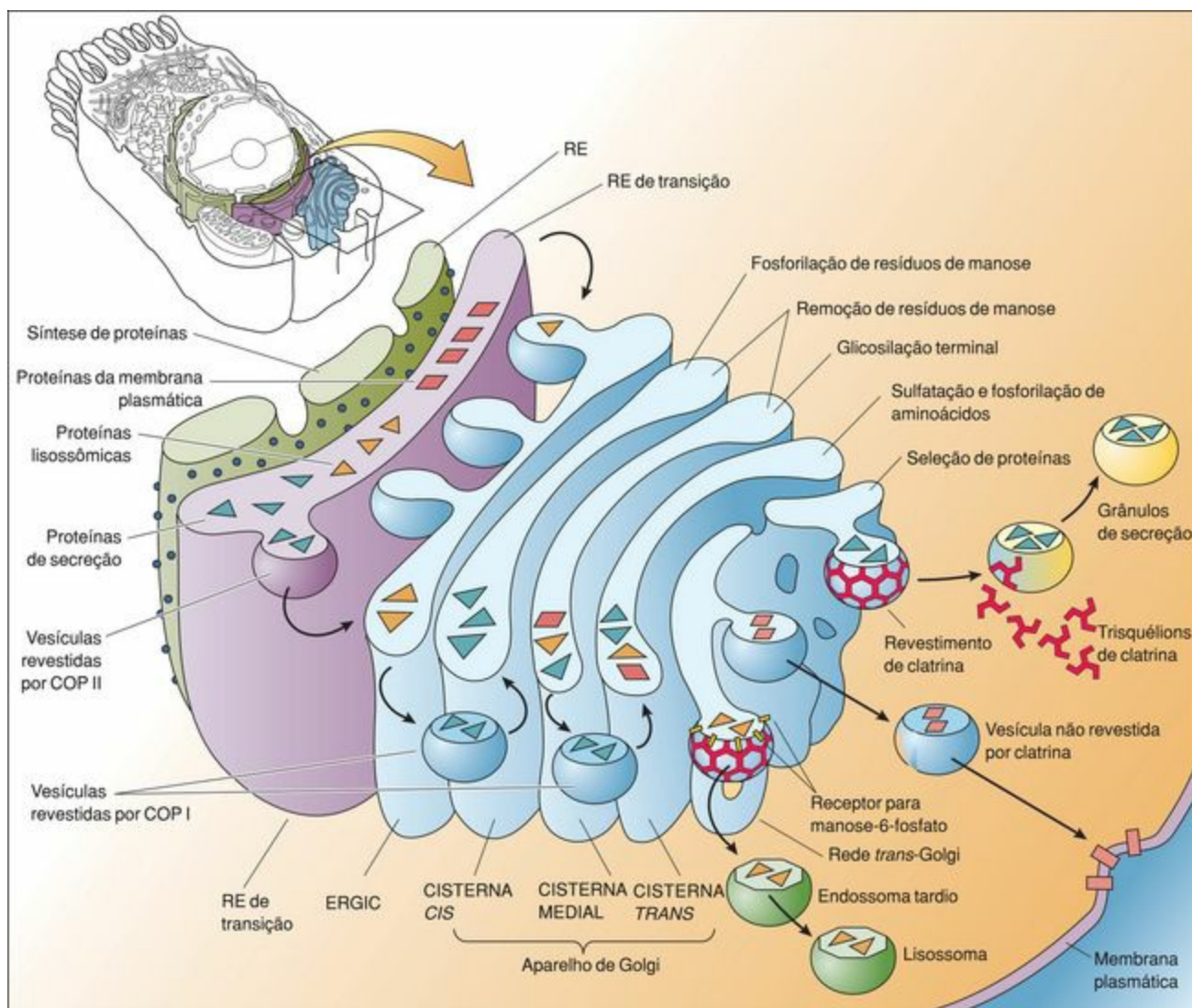


Figura 2-20 O aparelho de Golgi e o acondicionamento de material na rede *trans*-Golgi. RE, retículo endoplasmático; ERGIC, compartimento intermediário entre o retículo endoplasmático e o aparelho de Golgi; COP, proteína de revestimento (coatomer).

A fosforilação de resíduos de manose ocorre no interior das cisternas da face *cis*, enquanto a remoção de resíduos de manose de certas proteínas ocorre no interior dos compartimentos *cis* e *medial* das pilhas do aparelho de Golgi. A *N*-acetilglicosamina é adicionada a proteínas dentro das

cisternas mediais. A adição de ácido siálico (ácido *N*-acetilneuramínico) e de galactose ocorre nas cisternas da face *trans*, assim como a fosforilação e a sulfatação de aminoácidos.

Vesículas Associadas ao Retículo Endoplasmático Granular e ao Aparelho de Golgi

As vesículas associadas ao REG e ao aparelho de Golgi possuem um revestimento protéico, assim como marcadores de superfície.

As vesículas que transportam as proteínas (**carga**) entre organelas e regiões de organelas devem ter um meio de brotamento a partir das organelas e precisam ser marcadas com relação ao seu destino. O processo de brotamento é facilitado pela organização de um revestimento proteináceo na superfície citosólica da organela. Três tipos de proteínas de revestimento (COPs) ou **coatomas** de vesículas são conhecidos: **coatomer I (COP I)**, **coatomer II (COP II)** e **clatrina**. No sítio de formação da futura vesícula, estas proteínas coalescem, aderem à membrana, tracionam a membrana de modo a formar a vesícula e revestem sua superfície citosólica. Assim, existem vesículas que são revestidas por COP I, por COP II e por clatrina.

As vesículas de transporte que partem do RE de transição são sempre revestidas por COP II até que elas alcancem o ERGIC, onde abandonam seus revestimentos de COP II, os quais são reciclados. As vesículas provenientes do ERGIC para transportar carga recém-liberada para a face *cis* necessitam do auxílio do COP I, assim como fazem todas as outras vesículas que progridem das cisternas mediais para as cisternas da face *trans* e para a rede *trans-Golgi*. A maioria das vesículas provenientes da rede *trans-Golgi*, entretanto, requer a presença de clatrina para a sua formação.

O mecanismo de transporte tem um aspecto de controle de qualidade, no qual se proteínas residentes no REG (ou RE de transição) são acondicionadas em vesículas e estas moléculas alcançam o ERGIC, elas são devolvidas ao REG em vesículas revestidas por COP I. Este retorno é denominado de **transporte retrógrado**, ao contrário do **transporte anterógrado** da carga, descrito anteriormente.

Uma vez que estas vesículas são formadas em um sítio particular da célula e devem chegar a seu destino, é necessário um conjunto adicional de informações, particularmente o modo como as vesículas são transportadas para o seu destino. Embora estes sejam conceitos interessantes para se contemplar, a complexidade do mecanismo impede uma discussão completa aqui; em vez disso, uma revisão geral é apresentada. (Para maiores informações, consulte um livro-texto sobre biologia celular.)

À medida que vesículas contendo cargas se formam, elas não possuem apenas um revestimento de coatomer ou de clatrina, mas também marcadores e receptores de superfície. Alguns destes receptores interagem com microtúbulos e com complexos de proteínas motoras que são responsáveis pelo movimento das vesículas. Como discutido adiante (veja *Citoesqueleto*), os microtúbulos são longas estruturas retilíneas e rígidas, semelhantes a túbulos, que se originam no **centro organizador de microtúbulos (MTOC)** e se estendem para a periferia celular. O principal MTOC da célula é

conhecido como centrossoma e aloja um par de centríolos envolto em uma matriz de proteínas rica em complexos anelares de γ -tubulina.

O MTOC está localizado nas vizinhanças do aparelho de Golgi, e as extremidades de microtúbulos inseridas no MTOC, cada qual se irradiando a partir de um complexo anelar de γ -tubulina, são denominadas de **extremidades menos** (ou *minus*); a outra extremidade de cada microtúbulo, próxima à periferia da célula, é a **extremidade mais** (ou *plus*). O motor molecular que impulsiona as vesículas para a extremidade menos (em direção ao MTOC) é a proteína denominada dineína e seu complexo protéico acessório. O motor molecular que impulsiona as vesículas em direção à extremidade mais (afastando-se do MTOC) é a quinesina e seu complexo protéico associado. Assim, as vesículas derivadas do RE, bem como as derivadas do ERGIC, são impulsionadas em direção ao MTOC pela dineína, enquanto vesículas que deixam o aparelho de Golgi em uma direção retrógrada ao ERGIC ou ao REG são impulsionadas pela quinesina.

Seleção na Rede *Trans-Golgi*

A rede trans-Golgi é responsável pela seleção de proteínas para suas respectivas vias de destino, de modo a alcançarem a membrana plasmática, grânulos de secreção ou lisossomas.

A carga que deixa a TGN está contida em vesículas que podem perfazer as seguintes vias (Fig. 2-20):

Inserir-se na membrana plasmática como proteínas e lipídios de membrana

Fundir-se à membrana plasmática de modo que a proteína transportada seja *imediatamente* liberada no meio extracelular

Congregar-se ao citoplasma perto da membrana plasmática da superfície apical como **grânulos** (ou **vesículas**) de **secreção** e, sob um determinado sinal, fundir-se com a membrana plasmática celular para liberação final da proteína para fora da célula

Fundir-se com **endossomas tardios** (veja a seguir), liberando seu conteúdo nestas organelas, que então se tornam lisossomas

Os três primeiros processos são conhecidos como **exocitose**, pois o material deixa o citoplasma propriamente dito. Nem a liberação imediata no espaço extracelular nem a inserção na membrana plasmática necessitam de um processo regulador especial; assim, ambos os processos são ditos como seguidores da **via de secreção constitutiva (via obrigatória)**. Em contraste, as vias para os lisossomas e para as vesículas de secreção são conhecidas como a **via de secreção regulada**.

TRANSPORTE DE PROTEÍNAS LISOSSÔMICAS

O processo de seleção começa com a fosforilação de resíduos de manose de proteínas lisossômicas (hidrolases lisossômicas) nas cisternas *cis* da pilha de Golgi. Quando estas proteínas alcançam a rede *trans*-Golgi, seus grupamentos manose-6-fosfato (M6P) são reconhecidos como um sinal, e eles

se ligam a receptores para manose-6-fosfato, proteínas transmembranares da membrana da TGN.

Uma pequena depressão é formada com o auxílio de **trisquéliões de clatrina**, complexos protéicos compostos de três cadeias pesadas e três cadeias leves formando uma estrutura com três braços que se irradiam de um ponto central (Fig. 2-21); veja também a Fig. 2-20). Os trisquéliões se associam uns aos outros e revestem a face citoplasmática da TGN rica em receptores para M6P, aos quais a M6P está ligada. Quando a depressão se aprofunda, ela se separa da TGN e forma uma **vesícula revestida por clatrina**. O revestimento de clatrina é também referido como **cesta de clatrina**.

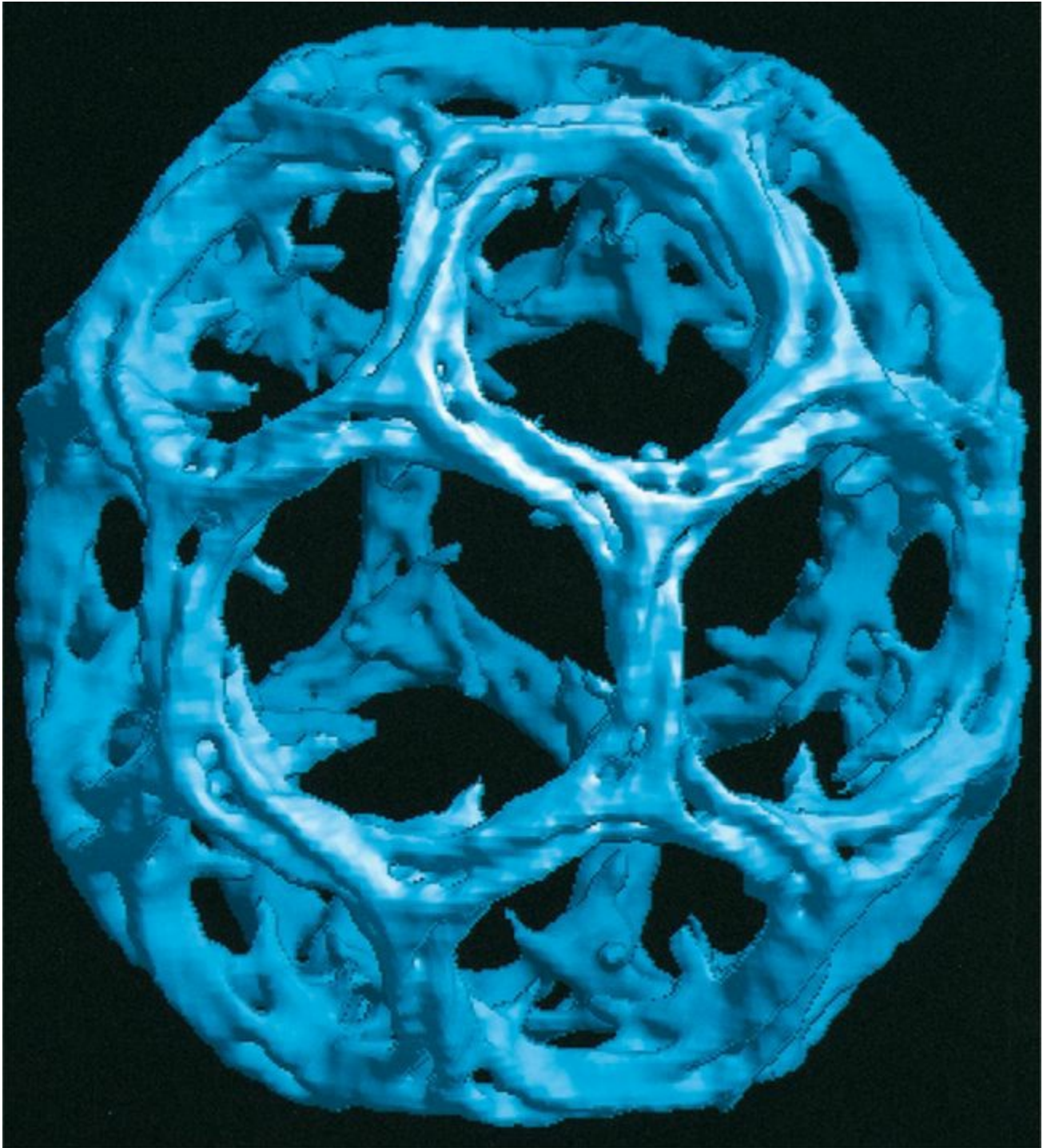


Figura 2-21 Uma representação do revestimento de clatrina com uma resolução de 21 Å. Para permitir uma visão clara do trajeto dos membros do trisquélion, o domínio amino terminal e a

maior parte do elemento de ligação foram removidos desta representação.

(De Smith CJ, Grigorieff N, Pearse BM: Clatrin coats at 21 Å resolution: A cellular assembly designed to recycle multiple membrane receptors. EMBO J IV: 4943-4953, 1998.)

A vesícula revestida por clatrina rapidamente perde seu revestimento de clatrina, o que, ao contrário da formação da cesta de clatrina, é um processo que consome energia. A vesícula sem revestimento alcança e se funde com o endossomo tardio e libera seus conteúdos dentro deste (os endossomos são discutidos a seguir).

Como os revestimentos de clatrina são utilizados para formar outros tipos de vesículas, uma proteína intermediária, a **adaptina**, é interposta entre o domínio citoplasmático da molécula do receptor e a clatrina. Existem muitos tipos diferentes de adaptinas. Cada uma tem um sítio de ligação para um receptor em particular, assim como também um sítio de ligação para a clatrina.

TRANSPORTE DE PROTEÍNAS DA VIA DE SECREÇÃO REGULADA

As proteínas que são destinadas a serem liberadas no meio extracelular em um padrão descontínuo também necessitam da formação das vesículas revestidas por clatrina. O sinal para a sua formação não é conhecido; entretanto, acredita-se que o mecanismo seja similar ao das proteínas lisossômicas.

Ao contrário das vesículas que transportam enzimas lisossômicas, grânulos de secreção são muito grandes e transportam muito mais proteínas do que receptores na superfície das vesículas. Além disso, os conteúdos de grânulos de secreção tornam-se condensados com o tempo como um resultado da perda de fluido pelos grânulos de secreção (Figs. 2-6 e 2-20). Durante este processo de concentração crescente, estas vesículas são freqüentemente denominadas **vesículas em condensação**. Além disso, os grânulos de secreção de células polarizadas permanecem localizados em uma região particular da célula. Eles permanecem como acúmulos de grânulos de secreção que, reagindo a um sinal em particular (p. ex., neurotransmissores ou hormônios), se fundem à membrana plasmática para liberar seus conteúdos no espaço extracelular.

TRANSPORTE PELA VIA DE SECREÇÃO CONSTITUTIVA

Todas as vesículas que participam do transporte não seletivo, tais como aquelas que passam entre o REG e a rede cis-Golgi, ou entre as cisternas da pilha de Golgi, ou utilizam a via constitutiva entre a TGN e a membrana plasmática, também necessitam de um revestimento para a sua membrana (Fig. 2-20). Entretanto, o revestimento é composto de um complexo de proteínas com sete unidades (**coatomer**) em vez da clatrina. Cada proteína do complexo de moléculas de coatomer é nomeada de **subunidade protéica do revestimento (COP)**, cuja montagem, ao contrário da clatrina, é dependente de energia e permanece com a vesícula até que ela alcance seu destino apropriado. Como indicado anteriormente, há dois tipos de moléculas de coatomer, **COP I** e **COP II**.

As vesículas derivadas da TGN são impulsionadas ao longo de tratos de microtúbulos usando a cinesina e seu complexo protéico associado. Entretanto, estas vesículas também usam uma via

alternativa de filamentos de actina, que talvez sejasua via primária. O motor que impulsiona estas vesículas é a miosina II; acredita-se que a miosina II seja trazida até a rede *trans-Golgi* subsequëntemente, ou em conjunto com, ao recrutamento de trisquéliions de clatrina para o sítio de formação de vesículas.

Conceito Alternativo do Aparelho de Golgi

Um conceito alternativo do aparelho de Golgi sugere a ocorrência da maturação das cisternas em vez do transporte anterógrado de vesículas.

As duas teorias predominantes do **transporte anterógrado de vesículas** (já descrito) e de **maturação das cisternas** são mutuamente incompatíveis, e amplas evidências suportam ambas as teorias. A teoria da maturação das cisternas sugere que, em vez de a carga ser transportada através de várias regiões do aparelho de Golgi, ela permanece estacionada e os vários sistemas enzimáticos do Golgi são transportados em um modo retrógrado, na seqüência correta e no tempo indicado, de modo que uma dada cisterna estacionária amadurece transformando-se na cisterna subsequente.

À primeira vista, a teoria da maturação das cisternas pode parecer duvidosa; entretanto, ela pode ser ilustrada por um fenômeno comumente observado. Se uma pessoa está sentada em um trem parado e olha outro trem parado nos trilhos vizinhos, quando um dos trens começa a se mover é difícil inicialmente determinar qual trem está se movendo, e sem um auxílio visual externo nós não podemos fazer uma determinação razoável. O atual estado da pesquisa não pode determinar qual das duas teorias é correta, mas a maioria dos livros-texto de histologia e biologia celular é a favor da teoria do transporte anterógrado de vesículas.

Endocitose, Endossomas e Lisossomas

O mecanismo de endocitose, os endossomas e os lisossomas estão envolvidos na ingestão, seqüestro e degradação de substâncias internalizadas a partir do meio extracelular.

O processo pelo qual uma célula ingere macromoléculas, material particulado e outras substâncias a partir do meio extracelular é denominado **endocitose**. O material endocitado é englobado em uma vesícula apropriada para seu volume. Se a vesícula é grande (> 250 nm de diâmetro), o método é chamado de **fagocitose** (algo como a “ingestão de material sólido” por uma célula), e a vesícula é referida como um **fagossoma**. Se a vesícula é pequena (< 150 nm de diâmetro), o tipo de endocitose é chamado de **pinocitose** (algo como a “ingestão de líquido” por uma célula), e a vesícula é considerada como uma **vesícula de pinocitose**.

Mecanismos de Endocitose

A endocitose é dividida em duas categorias: fagocitose e pinocitose.

Fagocitose

O processo de englobamento de materiais particulados grandes, tais como microrganismos, fragmentos celulares e células (p. ex., hemácias mortas), é geralmente realizado por células especializadas conhecidas como **fagócitos**. Os fagócitos mais comuns são dois tipos de leucócitos do sangue, os **neutrófilos** e os **monócitos**. Quando os monócitos saem da corrente sanguínea e penetram no tecido conjuntivo para realizar a sua função de fagocitose, eles são chamados de **macrófagos**.

Os fagócitos podem internalizar materiais particulados porque possuem receptores que reconhecem certas características de superfície do material a ser englobado. Duas dessas características superficiais mais bem compreendidas advêm de estudos de imunologia e são as **regiões constantes (regiões Fc)** dos anticorpos e uma série de proteínas da corrente sanguínea conhecida como **sistema complemento**. Como a região variável do anticorpo se liga à superfície de um microrganismo, a região Fc se projeta para fora de sua superfície.

Os macrófagos e neutrófilos possuem receptores para Fc que se ligam às regiões Fc do anticorpo em contato. Esta relação age como um sinal para a célula estender pseudópodos, envolver o microrganismo e internalizá-lo formando um **fagossoma**. Alguns componentes do sistema complemento na superfície do microrganismo provavelmente auxiliam a fagocitose de uma forma similar, pois os macrófagos também possuem receptores para determinados componentes do complemento em sua superfície. As interações entre os componentes do complemento e seu receptor presumivelmente ativam a célula para formar pseudópodos e englobar o microrganismo agressor.

Pinocitose

Como a maioria das células exporta substâncias para o meio extracelular, elas continuamente adicionam as membranas das vesículas que transportam essas substâncias da rede *trans-Golgi* para a membrana plasmática. Para que as células mantenham seu formato e tamanho, elas devem continuamente remover o excesso de membrana e retorná-lo para reciclagem. Este ciclo de redistribuição de membrana durante os eventos de exocitose e endocitose é conhecido como **tráfego de membrana**, que é o movimento de membranas para e a partir de vários compartimentos da célula. Na maioria das células, a pinocitose é o processo de transporte mais ativo e é o que mais contribui para a recaptura de membranas. (Fig. 2-22).

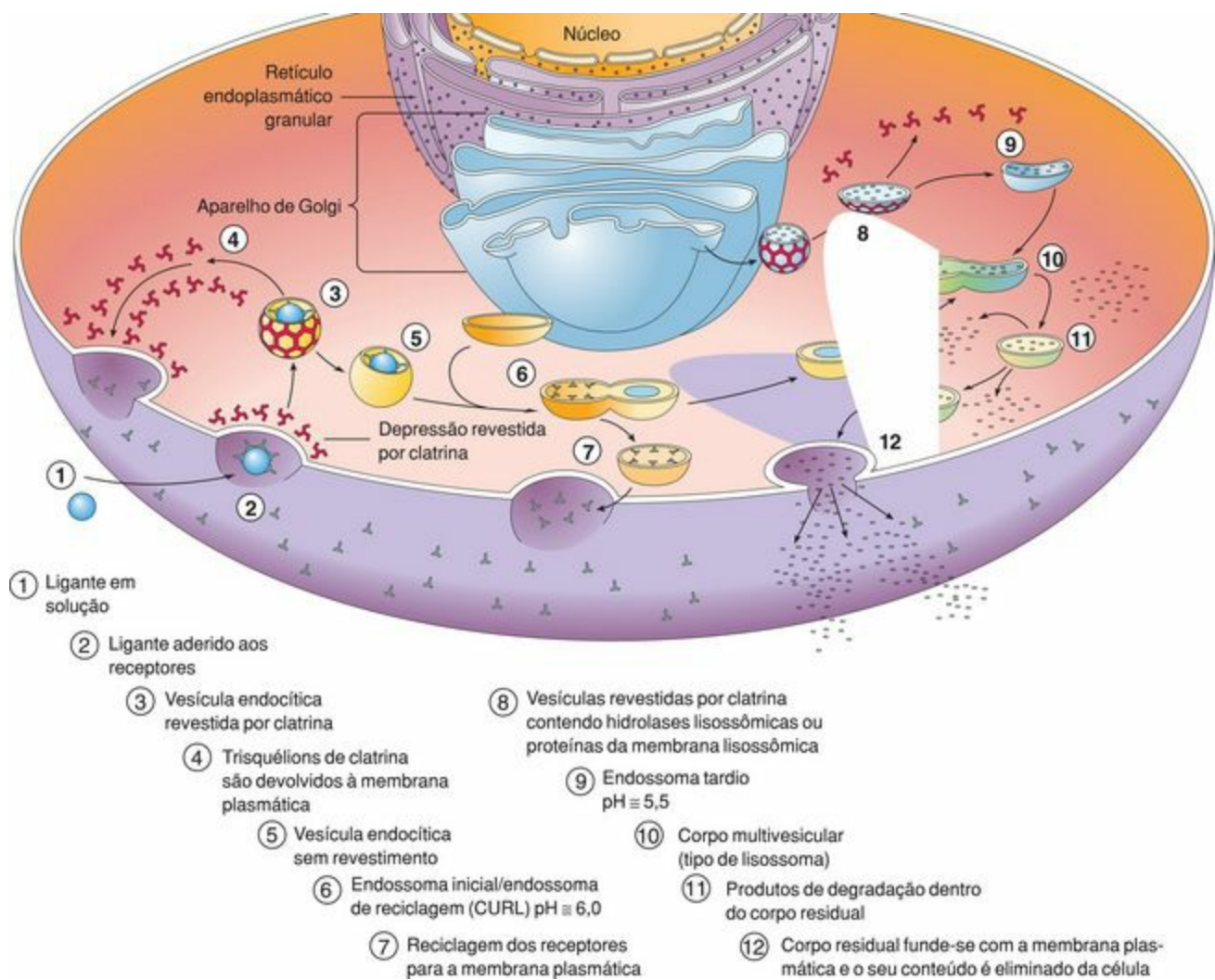


Figura 2-22 As vias dos endossomas. CURL, compartimento para o desacoplamento do receptor e do ligante.

ENDOCITOSE MEDIADA POR RECEPTORES

Muitas células se especializam na pinocitose de vários tipos de macromoléculas. A forma mais eficiente de capturar estas substâncias depende da presença de proteínas receptoras (**receptores de carga**) na membrana plasmática. Os receptores de carga são proteínas transmembranares que se associam à macromolécula específica (**ligante**) no meio extracelular e ao **revestimento de clatrina** no meio intracelular (Fig. 2-20).

A reunião de trisquélions de clatrina abaixo dos receptores de carga puxa a membrana plasmática, formando uma depressão revestida por clatrina (Figs. 2-23 e 2-24), a qual finalmente se torna uma **vesícula de pinocitose**, envolvendo o ligante, como se fosse uma gotícula de fluido prestes a se separar da superfície. Para liberar esta vesícula de pinocitose, várias moléculas de **dinamina**, uma GTPase, envolvem a região de conexão da vesícula com a membrana plasmática, estreitando-a até provocar a liberação da vesícula de sua região de membrana original para dentro do citoplasma. Este método de endocitose permite a célula aumentar a concentração do ligante (p. ex., lipoproteínas de baixa densidade) dentro da vesícula de pinocitose.

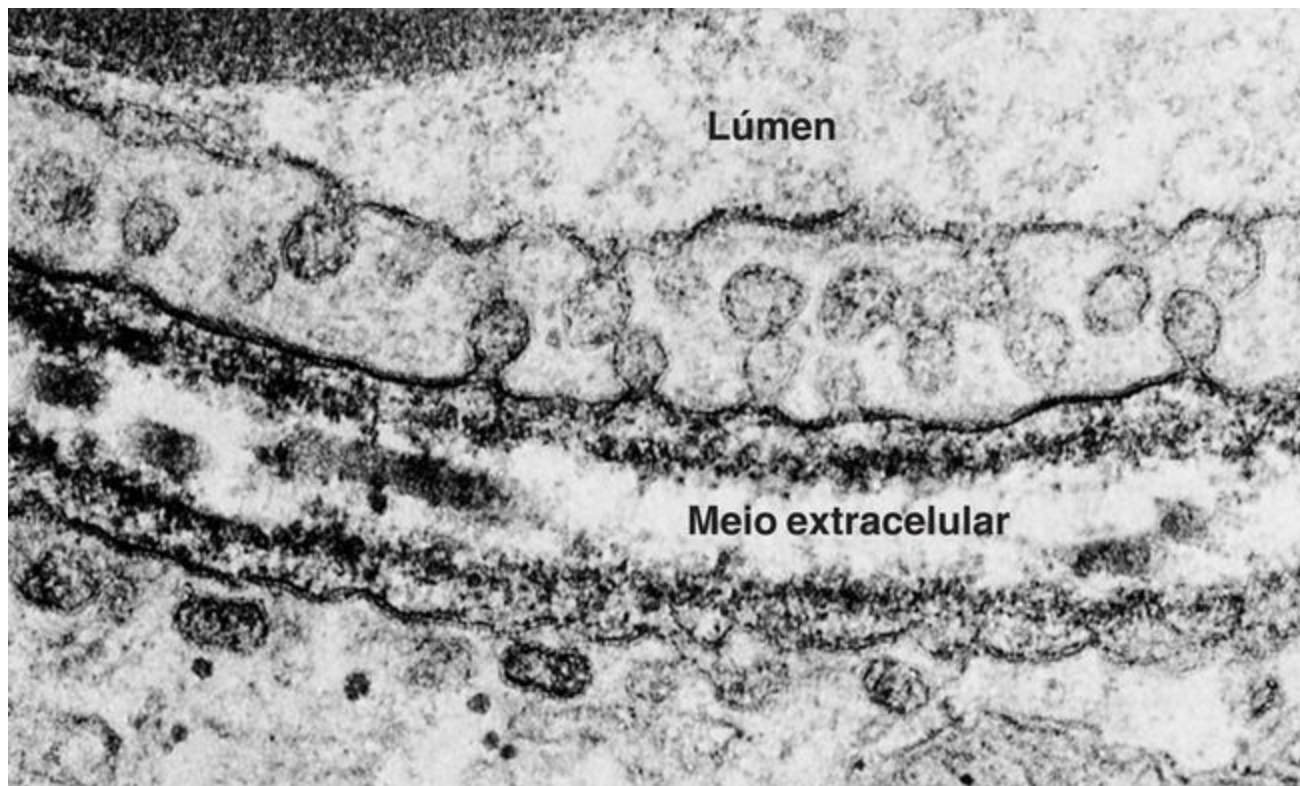


Figura 2-23 Eletromicrografia da endocitose em um capilar

(De Hopkins CR: Structure and Function of Cells. Philadelphia, WB Saunders, 1978.)

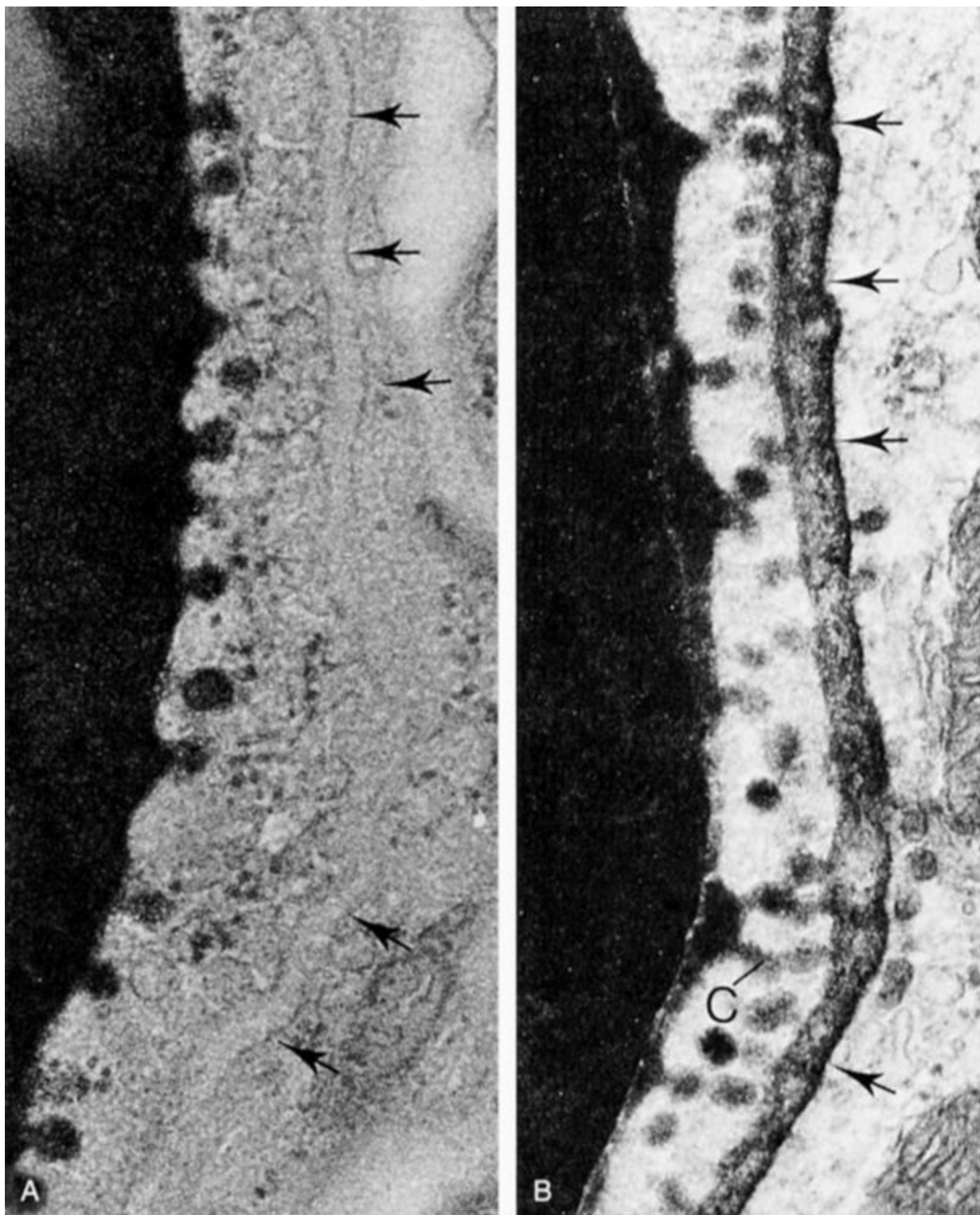


Figura 2-24 Eletromicrografias do transporte de microperoxidase, uma molécula traçadora, através de uma célula endotelial de um capilar (35.840×). **A**, O lúmen do capilar está preenchido com o traçador; note sua captação por vesículas de pinocitose na face luminal. As setas indicam o meio extracelular. **B**, Um minuto mais tarde, o traçador foi transportado através da célula endotelial e exocitado na face voltada para o tecido conjuntivo no meio extracelular (*setas*). Note a região de vesículas fundidas (C) formando um canal temporário entre o lúmen do capilar e o meio extracelular.

(De Hopkins CR: *Structure and Function of Cells*. Philadelphia, WB Saunders, 1978.)

Uma típica vesícula de pinocitose pode ter muito mais do que 1.000 receptores de carga de

vários tipos, porque eles podem se ligar a diferentes macromoléculas. Cada receptor de carga é ligado à sua própria adaptina, a proteína que apresenta um sítio de ligação para o domínio citoplasmático do receptor, assim como também um sítio de ligação para o trisquelion de clatrina.

Endossomas

Os endossomas são divididos em dois compartimentos: endossomas iniciais, próximos à periferia da célula, e endossomas tardios, situados mais profundamente no citoplasma.

Rapidamente após a sua formação, as vesículas de pinocitose perdem seus revestimentos de clatrina (os quais retornam ao conjunto de trisquelions de clatrina no citosol) e se fundem com **endossomas iniciais** (Fig. 2-25); veja também a Fig. 2-22), um sistema de vesículas e túbulos localizado próximo à membrana plasmática. Se o conteúdo inteiro da vesícula de pinocitose necessitar de degradação, o material do endossoma inicial é transferido para um **endossoma tardio**. Este conjunto similar de túbulos e vesículas, localizado mais profundamente no citoplasma, próximo ao aparelho de Golgi, auxilia a preparar seus conteúdos para a destruição final pelos lisossomas.

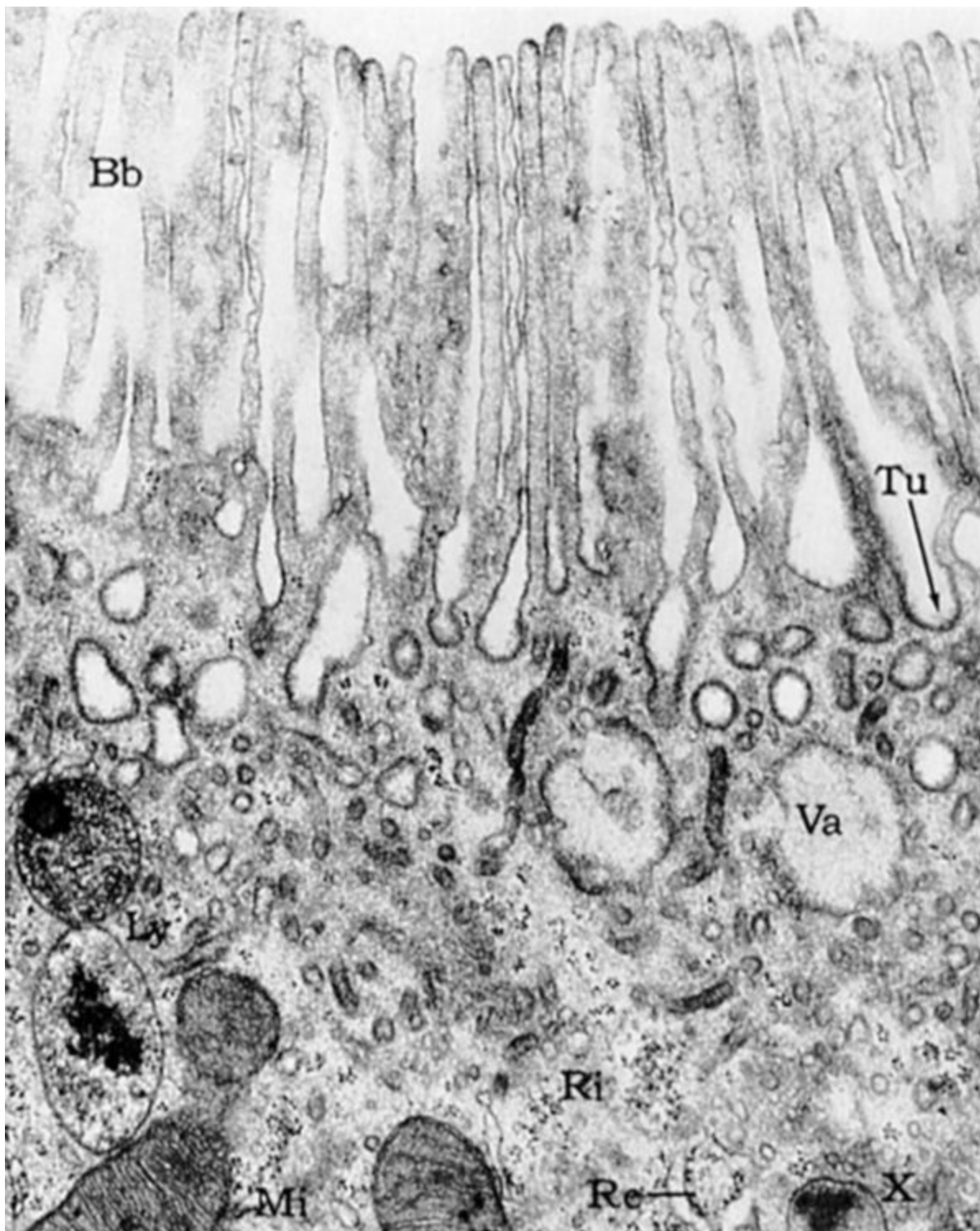


Figura 2-25 Vesículas endocíticas (Tu) de urna célula do túbulo proximal do córtex renal (25.000×). Note a presença de microvilos (Bb), lisossomas (Ly), mitocôndrias (Mi), retículo endoplasmático granular (Re) ribossomas livres (Ri) e, possivelmente, endossomas iniciais (Va).

(De Rhodin JAG: An Atlas of Ultrastruture. Philadelphia, WB Saunders, 1983.)

Coletivamente, os endossomas iniciais e tardios constituem o **compartimento endossômico**. As membranas de todos os endossomas contêm bombas de H^+ ligadas a ATP que acidificam o interior dos endossomas pelo bombeamento ativo de íons H^+ para o interior do endossoma, de modo que o endossoma inicial tem um pH de 6,0 e o endossoma tardio um pH de 5,5.

O material que entra no endossoma inicial pode ser recuperado deste compartimento e

devolvido à sua localização original, como ocorre com os receptores de carga que precisam ser reciclados. Quando a vesícula de pinocitose se funde com o endossoma inicial, o ambiente ácido causa um desacoplamento dos ligantes de sua molécula receptora. O ligante permanece dentro do lúmen do endossoma inicial, enquanto as moléculas do receptor (p. ex., os receptores para lipoproteínas de baixa densidade) são devolvidas para a membrana plasmática de onde elas se originaram, ou para a membrana plasmática de outra região da célula, um processo conhecido como transcitose. Alguns autores se referem a este tipo de endossoma inicial como um **CURL** (*compartment for uncoupling of receptor and ligand* — compartimento para o desacoplamento do receptor e do ligante) ou, mais recentemente, como um **endossoma de reciclagem** (Figs. 2-22 e 2-25).

Dentro de 10 a 15 minutos após entrar no endossoma inicial, o ligante é transferido para o endossoma tardio (como no caso de lipoproteínas de baixa densidade) ou é acondicionado para ser devolvido à membrana plasmática, onde é liberado (p. ex., transferrina) no meio extracelular. Ocasionalmente, tanto o ligante como o receptor (p. ex., o fator de crescimento epidérmico [EGF] e seu receptor) são transferidos para o endossoma tardio e então para o lisossoma, para a degradação final.

O transporte entre os endossomas inicial e tardio ainda não foi esclarecido. Alguns autores sugerem que endossomas iniciais migram ao longo de vias de microtúbulos para um local mais profundo dentro da célula e se tornam endossomas tardios. Outros postulam que endossomas iniciais e tardios são dois compartimentos separados e que **vesículas carreadoras endossômicas** específicas transferem o material de endossomas iniciais para endossomas tardios. Acredita-se que estes sejam grandes vesículas contendo numerosas vesículas menores em seu interior, sendo estas estruturas designadas como **corpos multivesiculares** em eletromicrografias. Ambas as teorias reconhecem a presença de um sistema de microtúbulos ao longo do qual o endossoma inicial ou a vesícula carreadora endossômica negocia sua via em direção ao endossoma tardio.

Lisossomas

Os lisossomas têm um pH ácido e contêm enzimas hidrolíticas.

Os conteúdos dos endossomas tardios são liberados para a digestão enzimática dentro do lúmen de organelas especializadas, conhecidas como lisossomas (Fig. 2-26); veja também a Fig. 2-25). O formato de cada lisossoma varia de polimorfo a arredondado. Seu diâmetro médio é de 0,3 a 0,8 μm , e ele contém pelo menos 40 tipos diferentes de **hidrolases ácidas**, como sulfatases, proteases, nucleases, lipases e glicosidases, entre outras. Como todas estas enzimas necessitam de um ambiente ácido para o seu funcionamento ótimo, as membranas dos lisossomas possuem bombas de prótons que transportam íons H^+ ativamente para o interior do lisossoma, mantendo o seu lúmen em um pH de 5,0 (Fig. 2-22).

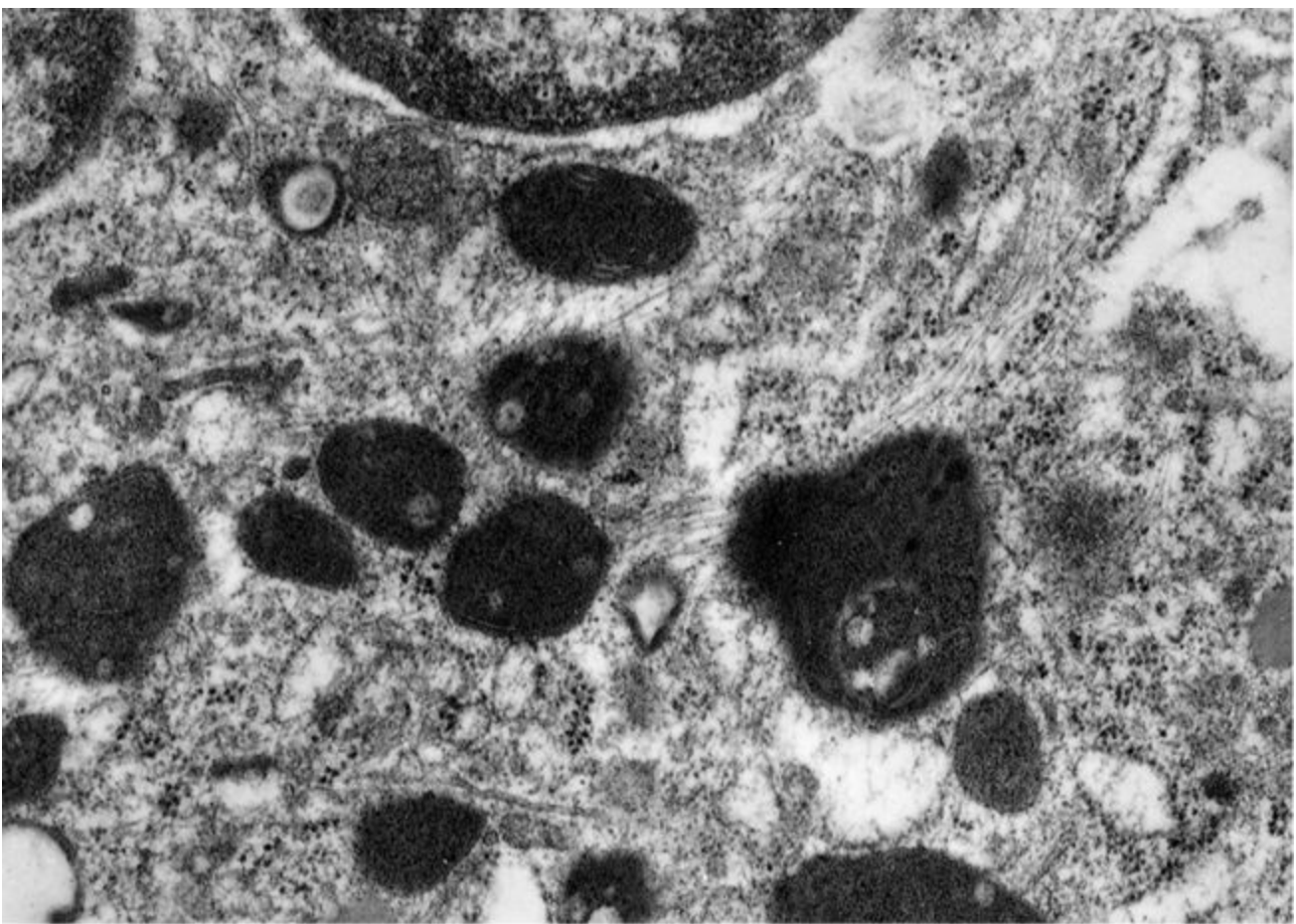


Figura 2-26 Lisossomas de macrófago alveolar de rato em cultura (45.000×).

(De Sakai M, Araki N, Ogawa K: Lysosomal movements during heterophagy and autophagy: With special reference to nematolysosome and wrapping lysosome. J Electron Microsc Tech 12:101-131, 1989.)

Os lisossomas ajudam a digerir não apenas macromoléculas, microrganismos fagocitados, restos celulares e células, mas também organelas em excesso ou senescentes, tais como mitocôndrias e REG. As várias enzimas digerem o material englobado, originando pequenos produtos finais solúveis que são transportados por proteínas carreadoras presentes na membrana do lisossoma para o citosol e que são reutilizados pela célula ou exportados das células para o meio extracelular.

Formação dos Lisossomas

Os lisossomas recebem suas enzimas hidrolíticas assim como suas membranas a partir da rede *trans*-Golgi (TGN); entretanto, eles chegam em diferentes vesículas. Embora ambos tipos de vesículas possuam um revestimento de clatrina à medida que brotam da TGN, o revestimento de clatrina é rapidamente perdido após sua formação. Em seguida, as vesículas não revestidas se fundem aos lisossomas.

As vesículas que transportam as enzimas lisossômicas possuem **receptores para manose-6-fosfato**, aos quais estas enzimas se ligam. No ambiente ácido do endossoma tardio, as enzimas lisossômicas se dissociam de seus receptores, seus resíduos de manose tornam-se desfosforilados, e os receptores são reciclados e retornam à TGN. Deve-se compreender que as hidrolases

lisossômicas desfosforiladas não podem mais se ligar aos receptores de manose-6-fosfato e por isso permanecem no endossoma tardio (Figs. 2-20 e 2-22).

Quando endossomas tardios possuem tanto componentes enzimáticos quanto de membrana, alguns autores sugerem que o endossoma tardio venha a se fundir com um lisossoma. Entretanto, outros sugerem que o endossoma amadurece para se tornar um lisossoma.

Transporte de Substâncias para os Lisossomas

As substâncias destinadas para a degradação nos lisossomas alcançam estas organelas através de três vias: através de fagossomos, de vesículas de pinocitose ou de autofagossomos (Fig. 2-22).

O material fagocitado, contido no interior de **fagossomas**, se move em direção ao interior da célula. O fagossomo se une a um lisossomo ou a um endossomo tardio. As enzimas hidrolíticas digerem a maioria dos conteúdos dos fagossomas, especialmente os componentes protéicos e glicídicos. Entretanto, os lipídios são mais resistentes à digestão completa, e por isso eles permanecem englobados dentro do lisossomo utilizado, agora referido como um **corpo residual**.

CORRELAÇÕES CLÍNICAS

Certos indivíduos com deficiências hereditárias de enzimas são incapazes de degradar completamente várias moléculas em produtos solúveis, resultando geralmente em uma **doença do armazenamento lisossômico**. À medida em que os intermediários insolúveis dessas substâncias vão sendo acumulados nos lisossomas das células, o tamanho destes lisossomas aumenta suficientemente para interferir com as habilidades destas células para realizar a sua função (Tabela 2-1).

Tabela 2-1 Principais Doenças do Armazenamento Lisossômico

Tipo	Doença Específica	Deficiência Enzimática	Metabólito(s) Acumulado(s)
Glicogenose	Doença de Pompe (doença de armazenamento de glicogênio, tipo II)	Glicosidase lisossômica	Glicogênio
Esfingolipidoses	Gangliosídeos do tipo GM ₁	Beta-galactosidase para gangliosídeos GM ₁	Gangliosídeo GM ₁ ; oligossacarídeos contendo galactose
	Gangliosídeos do tipo GM ₂ Doença de Tay-Sachs Doença de Gaucher Doença de Niemann-Pick	Hexosaminidase A Glicocerebrosidase Esfingomielinase	Gangliosídeo GM ₂ Glicocerebrosídeo Esfingomielina
Mucopolissacarídeos (MPS)			
MPS I	Síndrome de Hurler	α-L-Iduronidase	Heparan-sulfato, sulfato de dermatana
MPS II	Síndrome de Hunter	L-Iduronossulfato sulfatase	Heparan-sulfato, sulfato de dermatana
Glicoproteínoses		Enzimas que degradam cadeias laterais de polissacarídeos de glicoproteínas	Vários, dependendo da enzima

Modificado de Kumar V, Cotran RS, Robbins SL: Basic Pathologic, 5th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1992.

Provavelmente a mais conhecida destas doenças é a **doença de Tay-Sachs**, que ocorre principalmente em crianças de descendentes de judeus nascidas no nordeste europeu e em certos indivíduos descendentes de Cajun, na Louisiana. Estas crianças apresentam uma deficiência na enzima hexosaminidase e não podem catabolizar gangliosídeos GM₂. Embora a maioria das células nestas crianças acumule gangliosídeos GM₂ nos lisossomas, é nos neurônios do sistema nervoso central e periférico que o problema se torna maior. Os lisossomas destas células tornam-se tão ingurgitados, a ponto de interferir na função neuronal, levando as crianças a um estado vegetativo no primeiro ou no segundo ano de vida, e finalmente à morte em torno do terceiro ano de vida.

As organelas senescentes, tais como mitocôndrias e organelas não mais necessárias para as células, ou o REG de um fibroblasto quiescente, necessitam ser degradados. As organelas em questão tornam-se circundadas por elementos do retículo endoplasmático e são contidas em vesículas chamadas de **autofagos-somas**. Estas estruturas se fundem aos endossomos tardios ou aos lisossomas e participam do mesmo destino subsequente como o fagossoma.

Peroxisomas

Os peroxissomas são organelas que se auto-replicam e que contêm enzimas oxidativas.

Os peroxissomas (ou microcorpos) são pequenas organelas (0,2 a 1,0 μm de diâmetro) revestidas por membrana de formato oval ou esférico, que contêm mais de 40 enzimas oxidativas, especialmente a **urato oxidase**, a **catalase** e a **D-aminoácido oxidase** (Fig.2-27). Eles estão

presentes em quase todas as células animais e atuam no catabolismo de ácidos graxos de cadeia longa (**beta-oxidação**), formando **acetilcoenzima A (CoA)**, assim como **peróxido de hidrogênio (H_2O_2)** pela combinação do hidrogênio com o ácido graxo com o oxigênio molecular. A acetil-CoA é usada pelas células para suas próprias necessidades metabólicas ou é exportada para o meio extracelular para ser usada pelas células vizinhas. O peróxido de hidrogênio detoxifica vários agentes nocivos (p. ex., etanol) e mata microrganismos. O excesso de peróxido de hidrogênio é degradado em água e oxigênio molecular pela enzima **catalase**.

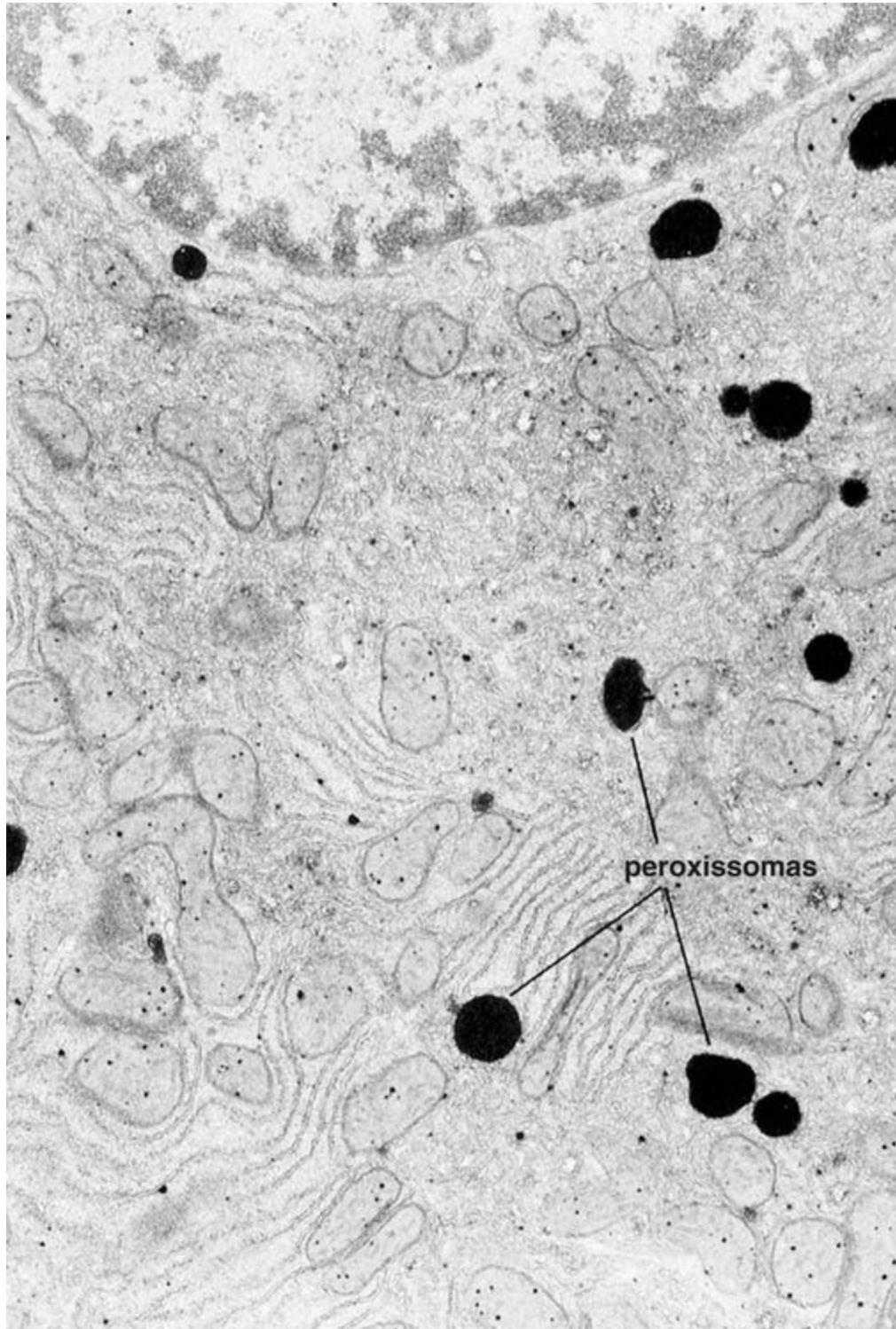


Figura 2-27 Peroxissomas em hepatócitos (10.700×). As células foram tratadas com 3',3'-diaminobenzidina e tetróxido de ósmio, produzindo um produto de reação preto causado pela enzima

catalase localizada no interior dos peroxissomas.

(De Hopkins CR: Structure and Function of Cells. Philadelphia, WB Saunders, 1978.)

As proteínas destinadas aos peroxissomas não são produzidas no REG, mas no citossol, e são transportadas para os peroxissomas por dois sinais de direcionamento específicos para os peroxissomas, que direcionam as proteínas do citossol para o peroxissoma, onde elas reconhecem receptores de importação, ligados à membrana, exclusivos para o sinal de direcionamento. Entretanto, algumas proteínas de membrana dos peroxissomas podem ser produzidas e direcionadas aos peroxissomas via REG. De modo similar às mitocôndrias, os peroxissomos aumentam em tamanho e sofrem fissão para formar novos peroxissomos; entretanto, eles não possuem seu próprio material genético.

Proteassomas

Os proteassomas são pequenas organelas compostas de complexos protéicos que são responsáveis pela proteólise de proteínas malformadas e marcadas com ubiquitina.

A população de proteínas de uma célula está em constante fluxo como resultado da síntese, exportação e degradação contínuas destas macromoléculas. Frequentemente, proteínas, tais como as que atuam na regulação metabólica, têm de ser degradadas para assegurar que a resposta metabólica para um determinado estímulo não seja prolongada. Adicionalmente, as proteínas que são desnaturadas, danificadas ou malformadas têm que ser eliminadas; além disso, proteínas antigênicas que foram endocitadas por células apresentadoras de antígenos (APCs) têm que ser clivadas em pequenos fragmentos polipeptídicos (**epitopos**), de modo que elas possam ser apresentadas a linfócitos T para reconhecimento e montagem de uma resposta imunológica.

O processo de proteólise citosólica é cuidadosamente controlado pela célula, e requer que a proteína seja reconhecida como um candidato potencial para degradação. Este reconhecimento envolve a **ubiquitinação**, um processo pelo qual várias moléculas de ubiquitina (uma longa cadeia polipeptídica com 76 aminoácidos) são ligadas a um resíduo de lisina da proteína candidata para formar uma **proteína poliubiquitinada**. Uma vez que uma proteína tenha sido marcada desta forma, ela é degradada por **proteassomas**, complexos protéicos com várias subunidades que têm um peso molecular acima de dois milhões de daltons. Durante a proteólise, as moléculas de ubiquitina são liberadas e novamente levadas ao conjunto citosólico. O mecanismo de ubiquitinação requer:

A cooperação de uma série de enzimas, incluindo a **enzima ativadora de ubiquitina**

Uma família de **enzimas conjugadoras de ubiquitina**

Um número de **ubiquitinaligases**, cada uma das quais reconhecendo uma ou mais proteínas do substrato

A ubiquitinação, a liberação de ubiquitina da proteína candidata à degradação, e o mecanismo de degradação de proteínas pelo proteassoma são processos que consomem energia. Uma célula

comum pode ter muito mais de 30.000 proteossomas.

Mitocôndrias

As mitocôndrias possuem seu próprio DNA e realizam fosforilação oxidativa e síntese de lipídios.

As mitocôndrias são organelas flexíveis, com formato de bastão, que medem aproximadamente 0,5 a 1 μm de circunferência e às vezes cerca de 7 μm de comprimento. A maioria das células animais possuem grande número de mitocôndrias (até 2.000 em cada hepatócito do fígado) porque, através do processo de **fosforilação oxidativa**, elas produzem ATP, uma forma estável de armazenamento de energia que pode ser usada pela célula para as suas várias atividades que necessitam de energia.

Cada mitocôndria possui uma **membrana externa** lisa e uma **membrana interna** pregueada (Fig. 2-28); veja também a Fig. 2-6). As pregas da membrana interna, conhecidas como **cristas**, aumentam muito a área de superfície da membrana. O número de cristas que uma mitocôndria possui está diretamente relacionado à necessidade energética da célula; assim, uma mitocôndria de uma célula muscular cardíaca possui mais cristas do que uma mitocôndria de um osteócito. O estreito espaço (10 a 20 nm de espessura) entre as membranas interna e externa é chamado de **espaço intermembranoso**, enquanto o grande espaço contido pela membrana interna é denominado de **espaço da matriz**. Os conteúdos dos dois espaços diferem um pouco e são discutidos a seguir.

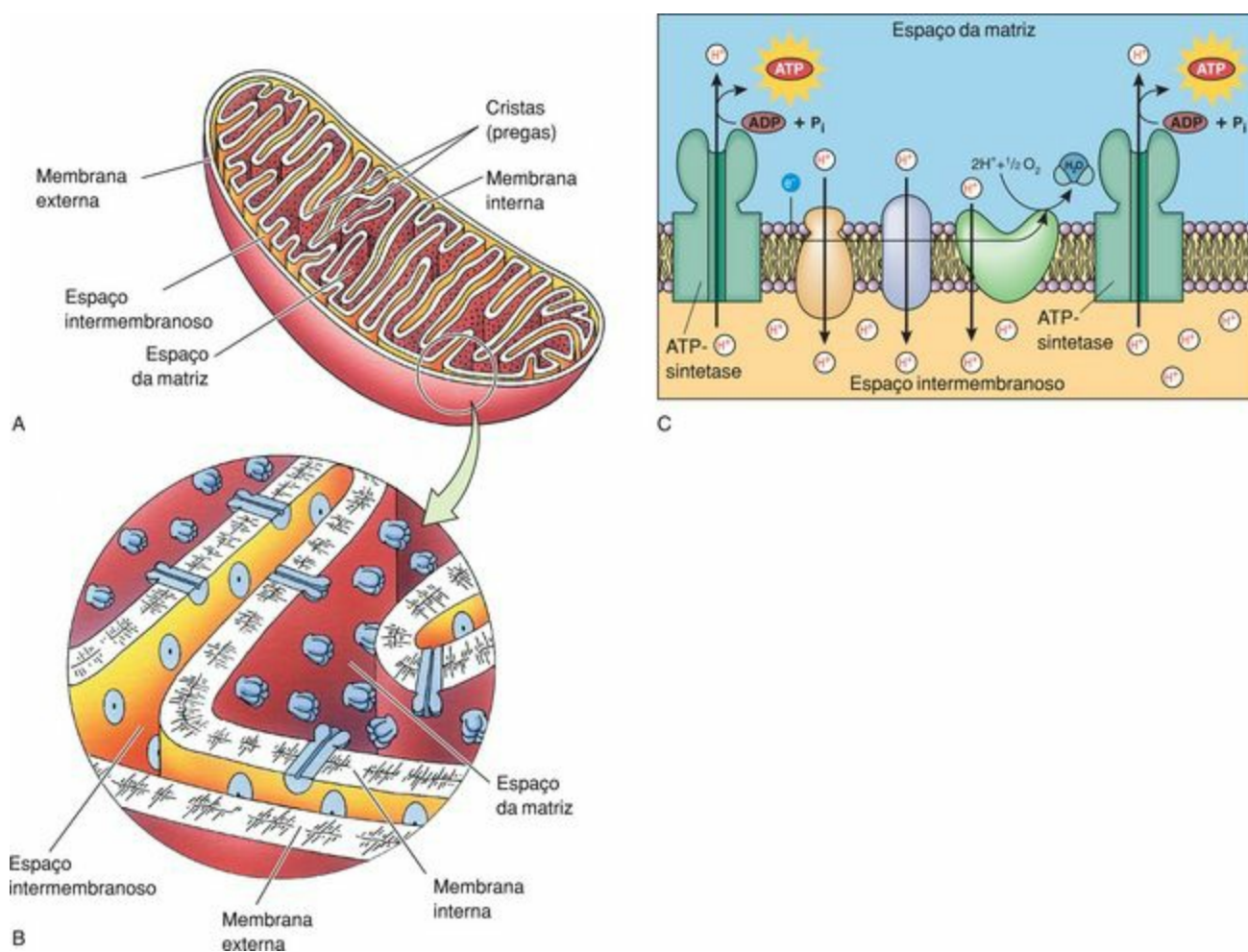


Figura 2-28 Estrutura e função das mitocôndrias. **A**, Mitocôndria em corte longitudinal para demonstrar suas membranas externa e interna, esta última altamente pregueada. **B**, Região aumentada da mitocôndria, demonstrando as subunidades da membrana interna e a ATP-sintetase. **C**, Dois complexos de ATP-sintetase e três dos cinco membros da cadeia transportadora de elétrons que também funcionam como bombas de prótons hidrogênio (H^+) da matriz para dentro do espaço intramembranoso. ADP, difosfato de adenosina; ATP, trifosfato de adenosina; P_i , fosfato inorgânico.

Membrana Mitocondrial Externa e Espaço Intermembranoso

A membrana mitocondrial externa possui um grande número de **porinas**, proteínas transmem-branares de passagem múltipla. Cada porina forma um grande canal aquoso através do qual moléculas hidrossolúveis com até 10 kD podem passar. Como esta membrana é relativamente permeável a pequenas moléculas, incluindo proteínas, o conteúdo do **espaço intermembranoso** é semelhante ao do citosol. Proteínas adicionais localizadas na membrana externa são responsáveis pela formação de lipídios mitocondriais.

Membrana Mitocondrial Interna

A membrana mitocondrial interna é pregueada de modo a formar cristas que promovem uma grande área de superfície para a ATP-sintetase e para a cadeia respiratória.

A membrana mitocondrial interna, que envolve o espaço da matriz, é pregueada de modo a formar cristas. Esta membrana é ricamente dotada de **cardiolipina**, um fosfolipídio que possui quatro cadeias de ácidos graxos, em vez das duas usuais. A presença deste fosfolipídio em alta concentração torna a membrana interna quase impermeável a íons, elétrons e prótons.

Em certas regiões, as membranas mitocondriais interna e externa entram em contato umas com as outras; estas **áreas de contato** atuam como vias para proteínas e pequenas moléculas que entram e deixam o espaço da matriz. As áreas de contato são compostas de proteínas carreadoras para o transporte e de proteínas reguladoras para o reconhecimento de marcadores, denotando a capacidade de transporte de macromoléculas específicas. Estas mesmas áreas de contato são também usadas para o transporte de proteínas para dentro do espaço intermembranas, contanto que as proteínas tenham marcadores específicos para entrar neste espaço.

Sítios adicionais também estão disponíveis para o transporte de macromoléculas que são destinadas às membranas mitocondriais interna ou externa, ou à matriz. Nestes sítios, as duas membranas não fazem contato uma com a outra, mas ambas as membranas, interna e externa, possuem moléculas receptoras que reconhecem não apenas a macromolécula que está sendo transportada, mas também as moléculas carreadoras citosólicas (e chaperonas) responsáveis pela liberação desta macromolécula específica.

Quando observada em preparações de microscopia eletrônica com coloração negativa, a membrana mitocondrial interna demonstra a presença de um grande número de subunidades de membrana interna com formato de pirulito, que são complexos protéicos conhecidos como **ATP-**

sintetase (ou **ATP-sintase**), responsáveis pela geração de ATP a partir do ADP e do fosfato inorgânico. A cabeça globular da subunidade, com cerca de 10 nm de diâmetro, está ligada a um estreito pedículo achatado e de formato cilíndrico, com 4 nm de largura e 5 nm de comprimento, que se projeta da membrana interna para o espaço da matriz (**Fig. 2-28**).

Adicionalmente, um grande número de complexos protéicos, as **cadeias respiratórias**, está presente na membrana interna. Cada cadeia respiratória é composta de três complexos enzimáticos: (1) o **complexo da NADH-desidroxigenase**, (2) o **complexo do citocromo b-c₁** e (3) o **complexo da citocromo oxidase**. Estes complexos formam uma **cadeia transportadora de elétrons** que é responsável pela passagem de elétrons ao longo desta cadeia e, mais importante, funcionam como bombas de prótons que transportam H⁺ da matriz mitocondrial para o espaço intermembranoso, estabelecendo um **gradiente eletroquímico** que fornece energia para a ação geradora de ATP a partir da ATP-sintetase.

Matriz

O espaço da matriz mitocondrial é preenchido com um fluido denso composto por pelo menos 50% de proteínas, as quais são responsáveis pela sua viscosidade. Grande parte do componente protéico da matriz é representada por enzimas responsáveis pela degradação seqüencial de ácidos graxos e de piruvato até o metabólito intermediário **acetil-CoA** e a oxidação subsequente deste intermediário no **ciclo do ácido tricarboxílico (ciclo de Krebs)**. Ribossomos mitocondriais, RNAt, RNAm e densos **grânulos da matriz** (30 a 50 nm de diâmetro), de formato esférico, estão também na matriz mitocondrial.

A função dos grânulos da matriz ainda não está esclarecida. Eles são compostos de fosfolipoproteínas, embora em algumas células, especialmente células do tecido ósseo e da cartilagem, eles possam também se ligar ao magnésio e ao cálcio. Além disso, em células lesadas cujos níveis de Ca²⁺ citosólico estão perigosamente altos, os grânulos da matriz podem seqüestrar o cálcio para proteger a célula da sua toxicidade.

A matriz também contém moléculas de **ácido desoxirribonucléico circular (DNAc)** mitocondrial, de fita dupla, e as enzimas necessárias para a expressão do genoma mitocondrial. O DNAc contém informação para a formação de apenas 13 proteínas mitocondriais, do RNAr 16S e 12S, e genes para 22 RNAt. Conseqüentemente, a maioria dos códigos necessários para a formação e funcionamento das mitocôndrias está localizada no genoma do núcleo.

Fosforilação Oxidativa

A fosforilação oxidativa é o processo responsável pela formação do ATP.

A acetil-CoA, formada através da β -oxidação dos ácidos graxos e da degradação da glicose, é oxidada no ciclo do ácido cítrico para produzir, além do dióxido de carbono (CO₂), grandes quantidades de nicotinamida-adenina-dinucleotídeo (NADH) e de flavina adeninadinucleotídeo (FADH₂), que são co-fatores reduzidos. Cada um destes co-fatores libera um íon hidreto (H⁺) que

perde dois de seus elétrons de energia e torna-se um próton (H^+). Os elétrons são transportados pela cadeia transportadora de elétrons e durante a respiração mitocondrial eles reduzem o oxigênio (O_2) para formar água (H_2O).

De acordo com a **teoria quimiosmótica**, a energia liberada pela transferência sequencial de elétrons é usada para transportar prótons H^+ da matriz para o espaço intermembranoso, estabelecendo uma alta concentração de prótons neste espaço exercendo uma **força motora de prótons** (Fig. 2-28). Somente através da ATP-sintetase é que estes prótons podem deixar o espaço intermembranoso e entrar novamente na matriz. Quando os prótons passam através deste gradiente eletroquímico, o diferencial de energia na força motora de prótons é transformado nas ligações estáveis de alta energia do ATP pela cabeça globular da subunidade de ATP-sintetase da membrana interna, a qual catalisa a formação do ATP a partir de $ADP + P_i$, onde P_i é o fosfato inorgânico. O ATP recém-formado é utilizado pela mitocôndria ou é transportado para o citosol através de um sistema antiporte ADP-ATP. Durante todo o processo que envolve a glicólise, o ciclo do ácido tricarboxílico (ciclo de Krebs) e o transporte de elétrons, cada molécula de glicose produz 36 moléculas de ATP.

Em algumas células, tais como as células adiposas multiloculares (gordura parda) de animais hibernantes, a oxidação não está acoplada a fosforilação, resultando na formação de calor em vez de ATP. Este desacoplamento é dependente da presença de desviadores de prótons, conhecidos como **termogeninas**, que se assemelham à ATP-sintetase, mas que não podem gerar ATP. Quando os prótons passam através da termogeninas para entrar novamente na matriz, a energia da força motora dos prótons é transformada em calor. É este calor que desperta o animal de seu estado de hibernação.

Origem e Replicação das Mitocôndrias

Por causa da presença do aparato genético mitocondrial, acredita-se que as mitocôndrias foram organismos de vida livre que invadiram ou foram fagocitados por células eucarióticas anaeróbicas, desenvolvendo uma **relação simbiótica**. O organismo semelhante à mitocôndria recebeu a proteção e nutrientes de seu hospedeiro e forneceu a seu hospedeiro a capacidade de reduzir seu conteúdo de O_2 e simultaneamente de supri-lo com uma forma estável de energia química.

As mitocôndrias são auto-replicantes, pois são geradas de mitocôndrias preexistentes. Estas organelas aumentam o seu tamanho, replicam seu DNA e se sofrem fissão. A divisão geralmente ocorre através do espaço no interior de uma das cristas com posição central. A membrana mitocondrial externa de cada lado se estende através desse espaço dentro das cristas; as metades se encontram e se fundem uma com a outra, dividindo assim a mitocôndria em metades aproximadamente iguais. As duas novas mitocôndrias afastam-se uma da outra. O tempo médio de vida de uma mitocôndria é de aproximadamente 10 dias.

Lamelas Anulares

As lamelas anulares são agregados paralelos de membranas que delimitam espaços semelhantes a cisternas, deste modo parecendo múltiplas cópias reunidas de envoltórios nucleares geralmente de

seis a 10. Elas possuem regiões semelhantes a complexos dos poros nucleares (**ânulos**) que estão em paralelo com as membranas vizinhas. As cisternas destas organelas são relativamente espaçadas de modo uniforme, separadas por cerca de 80 a 100 nm, e são contínuas com as cisternas do REG.

Estas organelas estão normalmente presentes apenas em células que têm altos índices mitóticos, tais como ovócitos, células tumorais e células embrionárias. Por causa destas semelhanças com o envoltório nuclear, alguns autores sugerem que elas atuem como reservas de envoltório nuclear nestas células de rápida divisão. Entretanto, estudos imunocitoquímicos das lamelas anulares não dão suporte para esta suposição, e nem sua função ou seu significado são entendidos.

INCLUSÕES

As inclusões são consideradas componentes não-vivos da célula que não possuem atividade metabólica e não são delimitados por membranas. As inclusões mais importantes são o glicogênio, as gotículas lipídicas, os pigmentos e os cristais.

Glicogênio

O glicogênio é a forma de armazenamento de glicose.

O glicogênio é a forma mais comum de armazenamento de glicose em animais e é especialmente abundante em células musculares e em hepatócitos. Ele aparece em eletromicrografias como agrupamentos, ou **rosetas**, de partículas β (e partículas α maiores no fígado), que se assemelham a ribossomas, localizados nas vizinhanças do REL. Quando solicitadas, as enzimas responsáveis pela glicogenólise degradam o glicogênio em moléculas individuais de glicose.

CORRELAÇÕES CLÍNICAS

Alguns indivíduos sofrem de **doenças do armazenamento de glicogênio** como um resultado de sua inabilidade de degradar o glicogênio, levando ao acúmulo excessivo desta substância nas células. Existem três classificações para esta doença: (1) hepática, (2) miopática e (3) mista. A perda ou o mau funcionamento de uma das enzimas responsáveis pela degradação é responsável por estas doenças ([Tabela 2-2](#)).

Tabela 2-2 Principais Subgrupo de Doenças de Armazenamento de Glicogênio

Tipo (Doenças Específicas)	Enzima Deficiente	Mudanças Teciduais	Sinais Clínicos
Doença hepática ou hepatorenal (doença de von Gierke)	Glicose-6-fosfatase	Acúmulo intracelular de glicogênio nos hepatócitos e nos túbulos corticais dos rins	Fígado e rins aumentados; hipoglicemia com convulsões subsequentes; gota; sangramento; taxa de mortalidade de 50%
Doença miopática (síndrome de McArdle)	Fosforilase do músculo	Acúmulo de glicogênio em células musculares esqueléticas	Cãibras após exercício vigoroso; início na vida adulta
Mista (doença de Pompe)	Maltase ácida de lisossomas	Acúmulo de glicogênio Lisossomas aumentados nos hepatócitos	Coração excessivamente aumentado; falência respiratória e cardíaca dentro de 2 anos após o início; adultos têm forma mais suave envolvendo apenas os músculos esqueléticos

Lipídios

Os lipídios são as formas de armazenagem de triglicerídeos.

Os lipídios, a forma de armazenagem dos triglicerídeos, não apenas se acumulam em células especializadas (**adipócitos**) mas também estão localizados como gotículas lipídicas em vários tipos celulares, especialmente em **hepatócitos**. Muitos solventes usados nas preparações histológicas extraem os triglicerídeos das células, deixando espaços vazios indicativos da localização de lipídios. Entretanto, com o uso do ósmio e do glutaraldeído, os lipídios (e o colesterol) podem ser fixados na sua posição como gotículas intracelulares de tonalidade cinza ou preta. Os lipídios são formas muito eficientes de reservas de energia; duas vezes mais ATPs são derivados de 1 g de gordura do que de 1 g de glicogênio.

Pigmentos

O pigmento mais comum no corpo, além da **hemoglobina** de hemácias, é a **melanina**, produzida por melanócitos da pele e dos pêlos, células pigmentares da retina e neurônios especializados na substância negra do cérebro. Estes pigmentos têm funções protetoras na pele e auxiliam no sentido de visão da retina, mas seu papel nos pêlos e nos neurônios não é entendido. Adicionalmente, em células de vida longa, tais como neurônios do sistema nervoso central e células musculares cardíacas, foi demonstrado um pigmento de tonalidade amarelada ou amarronzada, a **lipofuscina**. Ao contrário de outras inclusões, os pigmentos de lipofuscina são envolvidos por membrana e acredita-se que representem os remanescentes não-digeridos da atividade lisossômica.

Eles são formados da fusão de vários **corpos residuais**.

Cristais

Os cristais não são geralmente encontrados em células animais, com exceção das células de Sertoli (**cristais de Charcot-Böttcher**) e das células intersticiais dos testículos (**cristais de Reinke**), e ocasionalmente nos macrófagos ([Fig. 2-29](#)). Acredita-se que estas estruturas sejam formas cristalinas de certas proteínas.

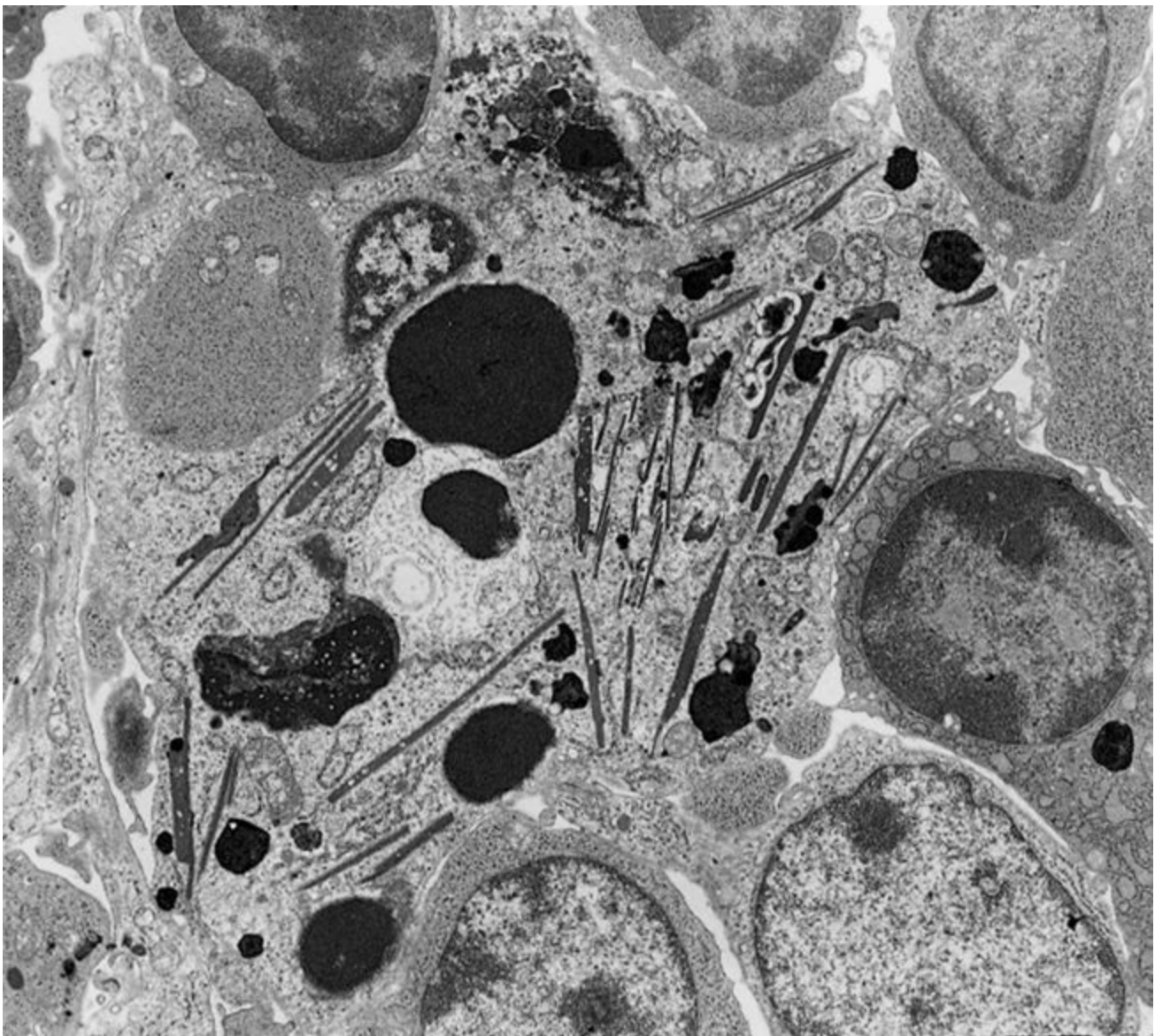


Figura 2-29 Eletromicrografia de inclusões cristalóides em um macrófago (5.100×)

(De Yamazaki K: Isolated cilia and crystalloid inclusions in murine bone marrow stromal cells. Blood Cells 13:407-416, 1988.)

CITOESQUELETO

O citoesqueleto tem três componentes principais: filamentos delgados, filamentos intermediários e microtúbulos.

O citoplasma das células animais contém um citoesqueleto, uma intrincada rede tridimensional de filamentos protéicos que é responsável pela manutenção da morfologia celular. Adicionalmente, o citoesqueleto é um participante ativo na locomoção celular, seja de organelas ou de vesículas dentro do citoplasma, de regiões da célula, ou da célula inteira. O citoesqueleto tem três componentes: filamentos delgados (microfilamentos), filamentos intermediários e microtúbulos.

Filamentos Delgados

Os filamentos delgados são filamentos de actina que interagem com a miosina para a realização de movimentos intracelulares ou celulares.

Os filamentos delgados (ou microfilamentos) são compostos de duas cadeias de subunidades globulares (**actina G**) enroladas uma ao redor da outra para formar uma proteína filamentosa, a **actina F** (Figs. 2-30 e 2-31). A actina constitui aproximadamente 15% do conteúdo protéico total das células não-musculares. Apenas cerca da metade da actina total da célula está na forma de filamentos, porque a actina G monomérica está ligada a pequenas proteínas, tais como **profilina** e **timosina**, que impedem sua polimerização. Moléculas de actina, presentes nas células de muitas espécies diferentes de vertebrados e invertebrados, são muito similares umas às outras em sua sequência de aminoácidos, confirmando a sua natureza altamente conservada.

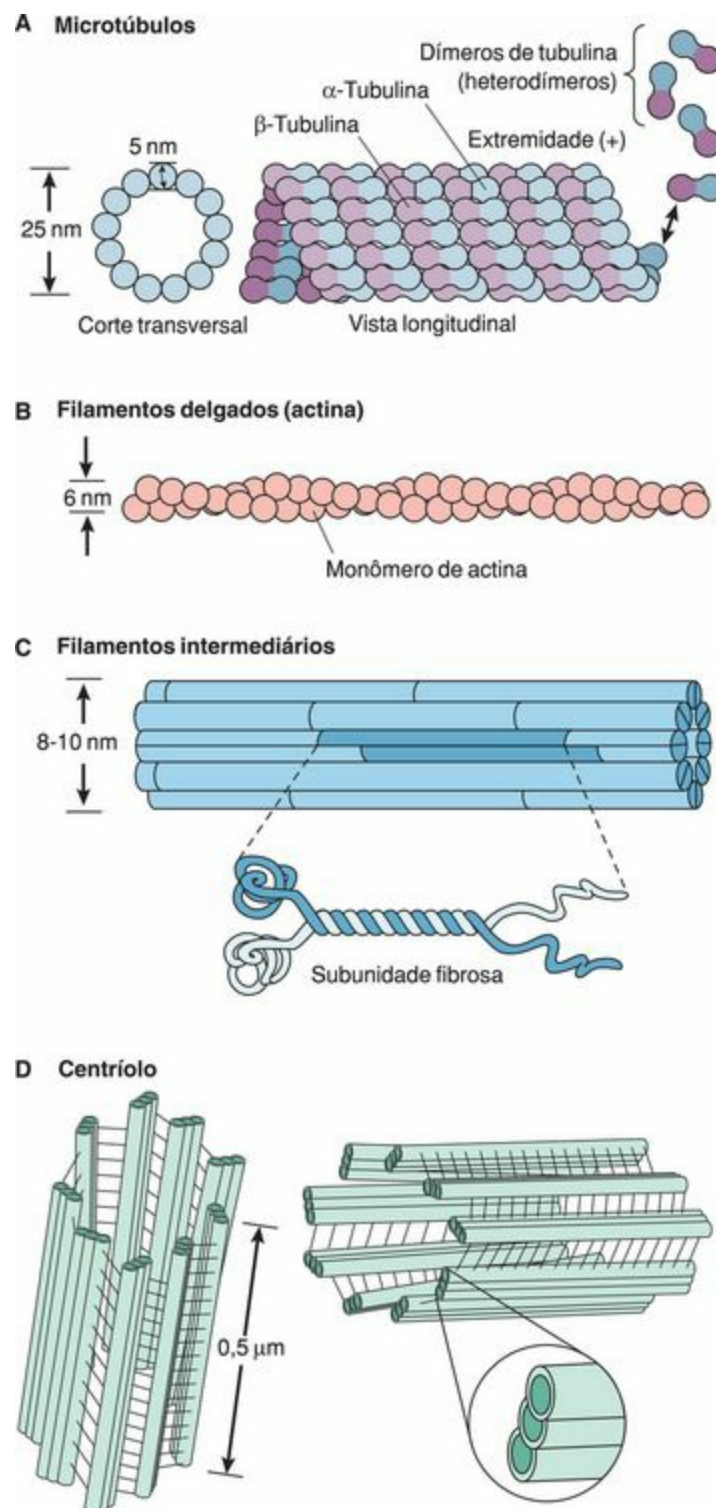


Figura 2-30 Elementos do citoesqueleto e centríolo. A, Microtúbulo; B, filamentos delgados (actina); C, filamentos intermediários; D, centríolo.

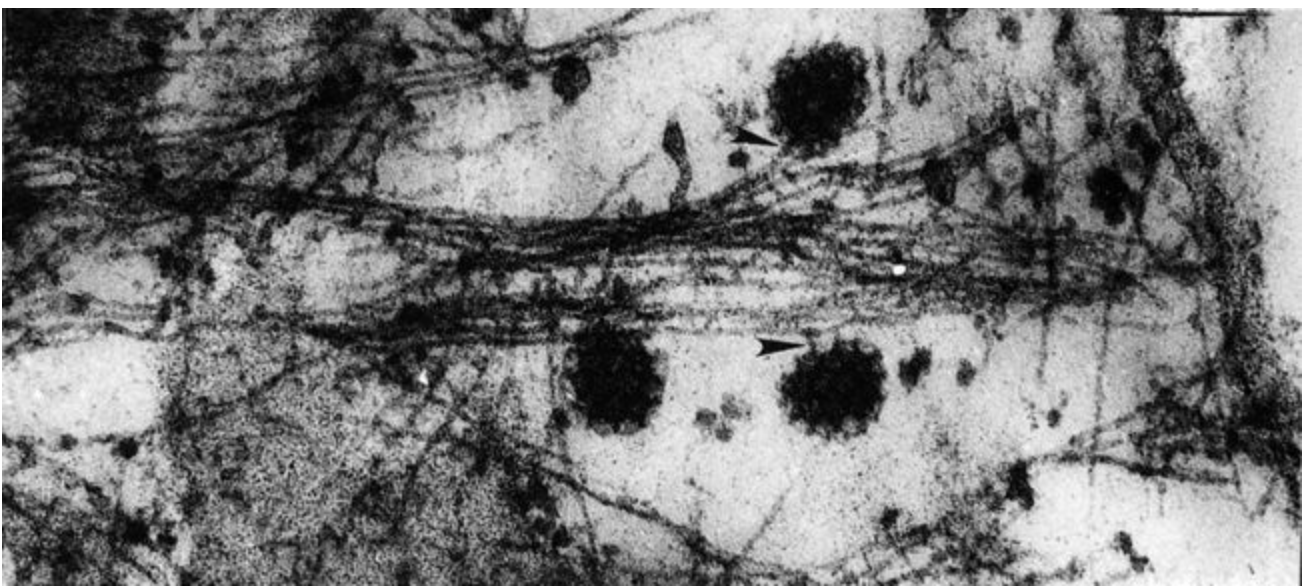


Figura 2-31 Eletromicrografia de vesículas revestidas por clatrina em contato com filamentos (*pontas de seta*) em células da camada granulosa do ovário de rato (35.000×).

(De Batten BE, Anderson E: *The distribution of actin in cultured ovarian granulosa cells*. *Am J Anat* 167:395-404, 1983.)

Os filamentos delgados têm 6 nm de espessura e possuem uma **extremidade mais** (ou *plus*), de crescimento rápido, e uma **extremidade menos** (ou *minus*), de crescimento lento. Quando os filamentos de actina alcançam o comprimento desejado, membros de uma família de pequenas proteínas, as **proteínas de capeamento**, se ligam à extremidade mais, terminando o alongamento do filamento. O processo de encurtamento dos filamentos de actina é regulado na presença de ATP, ADP e Ca^{2+} por proteínas de capeamento, tais como gelsolina, que impedem a polimerização do filamento. O **polifosfoinositol**, um fosfolipídio da membrana plasmática, tem efeito oposto: ele remove o capuz de gelsolina, permitindo o alongamento dos filamentos de actina.

Dependendo de seu ponto isoelétrico, existem três classes de actina: **α -actina** de células musculares, e **β -actina** e **γ -actina**, de células não-musculares. Embora a actina participe da formação de várias extensões celulares, assim como de estruturas semelhantes responsáveis pela motilidade, sua composição básica está inalterada. Ela é capaz de realizar seus muitos papéis através de sua associação a diferentes proteínas de ligação à actina. A mais comumente conhecida destas proteínas é a **miosina**, mas numerosas outras proteínas, tais como α -actinina, espectrina, fimbrina, filamina, gelsolina e talina, também se ligam à actina para realizar funções celulares essenciais ([Tabela 2-3](#)).

Tabela 2-3 Proteínas de Ligação à Actina

Proteína	Massa Molecular de Cada Subunidade (Da)	Números de Subunidades	Funções
α -Actinina	100.000	2	Organização de filamentos de actina em feixes contráteis
Fimbrina	68.000	1	Organização de filamentos de actina em feixes paralelos
Filamina	270.000	2	Formação de ligações cruzadas de filamentos de actina para organização de rede semelhante a gel
Miosina II	260.000	2	Contração por deslizamento de filamentos de actina
Miosina V	150.000	1	Movimento de vesículas e organelas ao longo de filamentos de actina
Espectrina			Formação de uma rede de sustentação para a membrana plasmática de hemácias
α β	265.000 260.000	2 2	
Gelsolina	90.000	1	Clivagem e encapamento das extremidades de filamentos de actina
Timosina	5.000	1	Liga-se a subunidades de actina G, mantendo-as na forma monomérica

Os filamentos de actina formam feixes de comprimentos variados, dependendo da função que realizam em células não-musculares. Estes feixes formam três tipos de associações:

Feixes contráteis

Redes semelhantes a géis

Feixes paralelos

Os **feixes contráteis**, tais como aqueles responsáveis pela formação de sulcos de clivagem (anéis contráteis) durante a divisão mitótica, estão geralmente associados à miosina. Seus filamentos de actina são arranjados frouxamente, paralelos uns aos outros, com as extremidades mais e menos em direções alternadas. Estes conjuntos são responsáveis pelo movimento não apenas de organelas e vesículas dentro da célula, mas também por atividades celulares, tais como exocitose e endocitose, assim como a extensão de filopódios e a migração celular.

A miosina associada a estes feixes contráteis pode ser uma dentre vários tipos: da **miosina-I** até a **miosina-IX**. A miosina-II forma **filamentos espessos** (15 nm de diâmetro) e move os filamentos de actina, especialmente em células musculares. A miosina-V pode se ligar não somente a filamentos de actina, mas também a outros componentes citoplasmáticos, tais como vesículas, movendo-as ao longo de um filamento de actina de uma posição na célula para outra, enquanto a miosina-I tem sido implicada na formação e retração de protrusões do córtex celular direcionadas pela actina, tais como na formação de pseudópodos.

As **redes semelhantes a géis** formam a base estrutural da maior parte do córtex celular. Sua rigidez é devida à proteína filamina, que auxilia no estabelecimento de uma rede frouxamente organizada de filamentos de actina, resultando em uma alta viscosidade localizada. Durante a

formação de filopódios, o gel é liquefeito por proteínas tais como **gelsolina**, que, na presença de ATP e altas concentrações de Ca^{2+} , cliva os filamentos de actina e forma um capuz sobre a extremidade mais, impedindo o seu alongamento.

As proteínas **fimbrina** e **vilina** são responsáveis pela organização de filamentos de actina em **feixes paralelos** intimamente condensados que formam o centro de micropregas e microvilos, respectivamente. Estes feixes de filamentos de actina são ancorados na **trama terminal**, uma região do córtex celular composta por uma trama de filamentos intermediários e pela proteína **espectrina**. Moléculas de espectrina são tetrâmeros flexíveis, semelhantes a bastões, que auxiliam a célula na manutenção da integridade estrutural do córtex.

A actina é também importante no estabelecimento e na manutenção de **contatos focais** da célula com a matriz extracelular (Fig. 2-32). Em contatos focais, uma molécula de **integrina** (uma proteína transmembranar) da membrana plasmática liga-se a glicoproteínas estruturais da matriz extracelular, tais como a **fibronectina**, permitindo à célula manter sua fixação. Simultaneamente, o domínio intracelular da integrina se conecta ao citoesqueleto através de proteínas intermediárias que o adere aos filamentos de actina. O modo de fixação envolve a ligação da integrina à **talina**, a qual se conecta tanto com a **vinculina** como com filamentos de actina. A vinculina se liga à α -actinina, a proteína de ligação à actina que organiza a actina nos feixes contráteis. Estes feixes contráteis, denominados **fibras de estresse** em fibroblastos mantidos em cultura de células, se assemelham a miofibrilas de células musculares estriadas. As fibras de estresse podem se estender entre dois pontos focais ou entre um ponto focal e os filamentos intermediários e auxiliam a célula a exercer uma força tênsil na matriz extracelular (como na função de contração de feridas por fibroblastos durante a cicatrização).

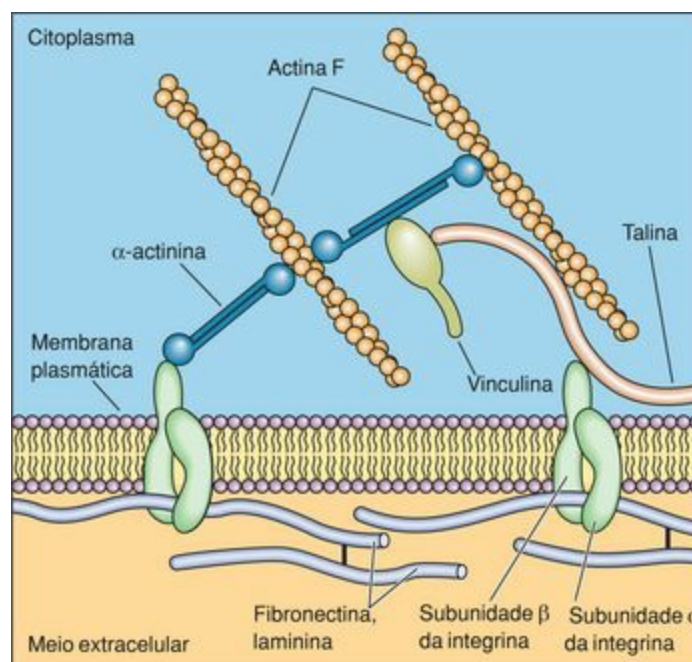


Figura 2-32 O citoesqueleto. Regiões receptoras de moléculas de integrinas para moléculas de fibronectina e laminina se ligam à fibronectina e à laminina, respectivamente, no meio extracelular. Regiões intracelulares das moléculas de integrinas de ligação à α -actinina e à talina se ligam a

moléculas de α gr-actinina e talina, respectivamente. Assim, moléculas de integrina fazem uma ponte do citoesqueleto ao arcabouço de suporte extracelular.

Filamentos Intermediários

Os filamentos intermediários e suas proteínas associadas auxiliam no estabelecimento e na manutenção de uma rede tridimensional como um arcabouço de sustentação da célula.

As eletromicrografias demonstram uma categoria de filamentos no citoesqueleto cujo diâmetro de 8 a 10 nm os coloca entre os filamentos delgados e os filamentos espessos, sendo conseqüentemente nomeados de filamentos intermediários (Fig. 2-30). Estes filamentos e suas proteínas associadas realizam o seguinte:

- Proporcionam suporte estrutural para a célula
- Formam uma rede estrutural tridimensional deformável para a célula
- Ancoram o núcleo no seu lugar
- Promovem uma conexão adaptável entre a membrana plasmática e o citoesqueleto
- Fornecem uma trama estrutural para a manutenção do envoltório nuclear, assim como a sua reorganização subsequente à mitose

Quando microcontas ligadas a moléculas de integrina da membrana plasmática são micromanipuladas, como quando se exerce uma tração sobre elas, as forças de tensão produzem uma distorção do citoesqueleto, com resultante deformação do núcleo e rearranjo dos nucléolos. Assim, parece que o citoesqueleto, e especialmente os filamentos intermediários, reagem às forças geradas na matriz extracelular, e por forçarem modulações no formato e na localização dos constituintes celulares, eles protegem a integridade estrutural e funcional das células submetidas a tensões e estresses externos.

Investigações bioquímicas têm determinado que existem várias categorias de filamentos intermediários que compartilham as mesmas características estruturais e morfológicas. Estes filamentos intermediários semelhantes a cordas são constituídos por tetrâmeros de proteínas semelhantes a bastonetes que são firmemente arranjados em feixes de longos conjuntos helicoidais. A subunidade individual de cada tetrâmero difere consideravelmente para cada tipo de filamento intermediário. As categorias de filamentos intermediários incluem as citoqueratinas, a desmina, a vimentina, a proteína fibrilar ácida glial, as proteínas dos neurofilamentos e as lamínas nucleares (Tabela 2-4).

Tabela 2-4 Tipos Predominantes de Filamentos Intermediários

Filamentos	Tamanho do Componente Polipeptídico (Da)	Tipos Celulares	Funções
Queratinas (30 variações)			Sustentam organizações celulares e fornecem resistência a forças de tensão do citoesqueleto
Tipo I (ácidas)	40.000-70.000	Células epiteliais	
Tipo II (neutras/básicas)	40.000-70.000	Células dos pêlos e unhas	
Tonofilamentos	40.000-70.000	Células epiteliais, especialmente em epitélios estratificados pavimentosos queratinizados	Auxiliam na formação de desmossomas e hemidesmossomas
Desmina	53.000	Todos os tipos de células musculares	Une as miofibrilas nas células musculares estriadas (em torno do disco Z); adere-se aos corpos densos das fibras musculares lisas
Vimentina	54.000	Células do embrião, além de células de origem mesenquimal: fibroblastos, leucócitos, células endoteliais, entre outras	Circunda o envoltório nuclear; os filamentos estão associados à face citoplasmática dos complexos dos poros nucleares
Proteína ácida fibrilar glial (GFAP)	50.000	Astrócitos, células de Schwann	Sustenta a estrutura das células da glia
Neurofilamentos		Neurônios	
L: baixo peso molecular (NF-L)	68.000		Formam parte do citoesqueleto dos axônios e dendritos; auxiliam na formação do estado de gel do citoplasma; ligações cruzadas responsáveis por grande resistência
M: médio peso molecular (NF-M)	160.000		
H: alto peso molecular (NF-H)	210.000		
Laminas nucleares A, B e C	65.000-75.000	Revestimento dos envoltórios nucleares de todas as células	Controle e montagem do envoltório nuclear; organização da cromatina perinuclear

Várias proteínas de ligação a filamentos intermediários foram descobertas. À medida que elas se ligam aos filamentos intermediários, elas os reúnem em uma rede tridimensional que facilita a formação do citoesqueleto. Quatro das mais conhecidas destas proteínas têm as seguintes características:

A **filagrina** une os filamentos de citoqueratina em feixes.

A **sinamina** e a **plectina** se unem à desmina e à vimentina, respectivamente, formando redes intracelulares tridimensionais.

As **plaquin**as auxiliam a manutenção do contato entre os filamentos intermediários de citoqueratinas e hemidesmossomas de células epiteliais, assim como filamentos de actina com filamentos intermediários de neurônios sensoriais.

CORRELAÇÕES CLÍNICAS

Métodos imunocitoquímicos, utilizando anticorpos imunofluorescentes específicos, são empregados na distinção dos tipos de filamentos intermediários em tumores de origem desconhecida. A descoberta da origem destes tumores auxilia não apenas no diagnóstico, mas também no estabelecimento de planos de tratamento efetivos.

Microtúbulos

Os microtúbulos são longas estruturas tubulares, retilíneas e rígidas, que atuam como vias intracelulares.

O **centrossoma** é a região da célula nas imediações do núcleo que aloja os centríolos (veja adiante), assim como várias centenas de moléculas de **complexos anelares de γ -tubulina**. Estas moléculas de γ -tubulina atuam como sítios de nucleação para **microtúbulos**, que são estruturas cilíndricas ocas, longas, retas e rígidas, com um diâmetro externo de 25 nm e um diâmetro luminal de 15 nm ([Fig. 2-33](#)); veja também a [Fig. 2-30](#)). Por isso, o centrossoma é considerado como o **MTOC** da célula.

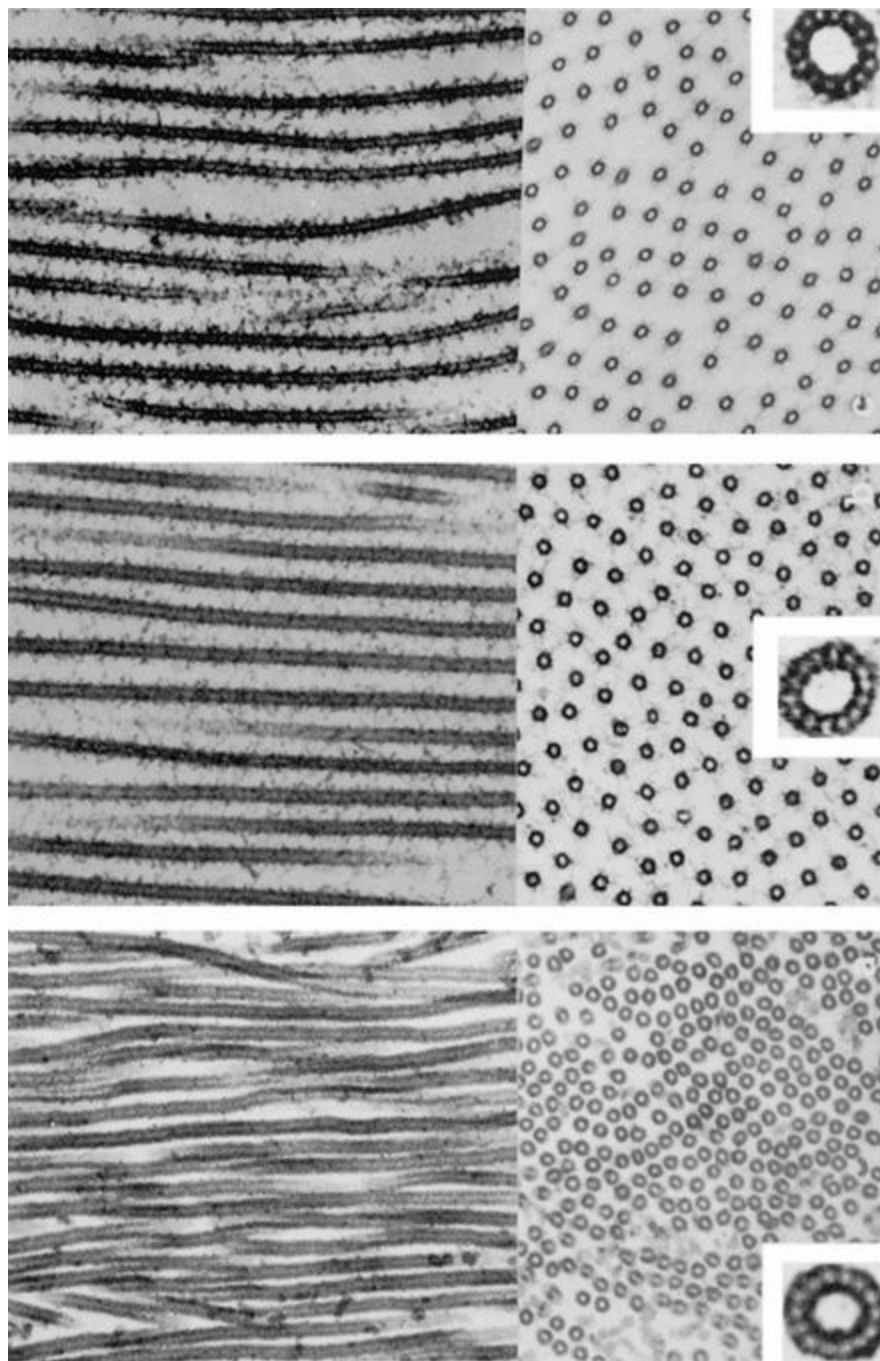


Figura 2-33 Eletromicrografia de microtúbulos organizados com e sem proteínas associadas a microtúbulos (MAPs) (65.790×). *Acima*, Microtúbulos organizados a partir de MAPs não-fracionadas. *Centro*, Microtúbulos organizados unidos apenas em presença da subfração MAP2. *Abaixo*, Microtúbulos organizados sem MAPs.

(De Leeson TS, Leeson CR, and Papparo AA: *Text/Atlas de Histology*. Philadelphia, WB Saunders, 1988.)

Os microtúbulos são polarizados, possuindo uma extremidade mais (*ou plus*), de crescimento rápido, e uma extremidade menos (*ou minus*), a qual precisa ser estabilizada ou sofrerá despolimerização, encurtando assim o microtúbulo. A extremidade menos é estabilizada pela imersão em uma molécula de γ -tubulina. Os microtúbulos são estruturas dinâmicas que freqüentemente alteram seu comprimento passando por surtos de crescimento, e a seguir tornando-se mais curtos; ambos os processos ocorrem na extremidade mais, tanto que a meia-vida média de um microtúbulo é de aproximadamente 10 minutos apenas. As principais funções dos microtúbulos são:

Promover a rigidez e a manutenção do formato da célula

Regular os movimentos intracelulares das organelas e vesículas

Estabilizar os compartimentos intracelulares

Promover a capacidade de movimento de cílios e de flagelos

Cada microtúbulo consiste em 13 **protofilamentos** paralelos compostos de heterodímeros das subunidades de polipeptídeos globulares α e β -tubulina, cada uma constituída de cerca de 450 aminoácidos e tendo uma massa molecular de aproximadamente 50.000 dáltons (Fig. 2-30). A polimerização dos heterodímeros necessita da presença de magnésio (Mg^{2+}) e GTP. Durante a divisão celular, uma rápida polimerização de microtúbulos existentes, assim como também a de novos microtúbulos, é responsável pela formação do fuso mitótico.

CORRELAÇÕES CLÍNICAS

O processo de polimerização é interrompido por drogas antimitóticas, tais como a colchicina, que bloqueia os eventos mitóticos por sua ligação às moléculas de tubulina, prevenindo sua associação aos protofilamentos.

Proteínas Associadas aos Microtúbulos

As proteínas associadas aos microtúbulos são proteínas motoras que auxiliam na translocação de organelas e vesículas no interior da célula.

Além dos heterodímeros de tubulina, os microtúbulos também possuem proteínas associadas aos microtúbulos (MAPs) ligadas à sua periferia em intervalos de 32 nm. Existem vários tipos de MAPs, variando em peso molecular de 50.000 dáltons até acima de 300.000 dáltons aproximadamente. Suas funções primárias são evitar a despolimerização dos microtúbulos e auxiliar no movimento intracelular de organelas e vesículas.

O movimento ao longo de um microtúbulo ocorre em ambas direções (para as extremidades mais ou menos). As duas principais famílias de proteínas motoras de microtúbulos, as MAPs **dineína** e **quinesina**, se ligam aos microtúbulos assim como às vesículas (e organelas). Acredita-se que diferentes membros de cada família de proteínas motoras transportem sua carga a níveis discrepantes e meticulosamente controlados, e que diferentes organelas possuem sua própria proteína motora específica. Na presença de ATP, a dineína move a vesícula em direção à extremidade menos do microtúbulo. A quinesina efetua o transporte vesicular (e de organelas) na direção oposta, em direção à extremidade mais, mas o mecanismo de utilização do ATP por estas MAPs não é compreendido. Adicionalmente, a dineína e a quinesina participam da organização das extremidades menos e mais, respectivamente.

Centríolos

Os centríolos são pequenas estruturas cilíndricas compostas de nove trincas de microtúbulos;

eles constituem o núcleo do centro organizador de microtúbulos, ou centrossomo.

Os centríolos são pequenas estruturas cilíndricas com 0,2 μm de diâmetro e 0,5 μm de comprimento (Fig. 2-30). Geralmente são estruturas pares com um arranjo perpendicular uma em relação à outra, e estão localizados no centro organizador dos microtúbulos, o centrossoma, nas proximidades do aparelho de Golgi. O centrossoma auxilia na formação e na organização dos microtúbulos, assim como na sua própria duplicação antes da divisão celular.

Os centríolos são compostos de um arranjo específico de nove trincas de microtúbulos arrançadas ao redor de um eixo central. Cada trinca de microtúbulo consiste em um microtúbulo completo e dois incompletos fusionados um ao outro, de modo que os microtúbulos incompletos compartilham três protofilamentos. O microtúbulo completo “A” está posicionado junto do centro do cilindro; o “C” é o mais distante. As trincas adjacentes estão conectadas umas às outras por uma substância fibrosa de composição desconhecida, estendendo-se do microtúbulo A ao microtúbulo C. Cada trinca está arrançada de modo que forme um ângulo oblíquo com a trinca adjacente e um ângulo reto com a quinta trinca.

Durante a fase S do ciclo celular, cada centríolo do par se replica, formando um pró-centríolo de padrão desconhecido, em 90 graus com ele mesmo. Este prócentríolo inicialmente não possui microtúbulos, mas moléculas de tubulina começam a se polimerizar mais próximo ao centríolo-pai, com a extremidade mais crescendo para longe do centríolo-pai. A real replicação do centríolo requer a presença de anéis de γ -tubulina, estruturas que não se tornam parte dos microtúbulos, mas servem para direcionar o alongamento dos microtúbulos em formação pela ocupação das extremidades mais e menos. Acredita-se que os anéis de γ -tubulina e a pericentrina (uma proteína do centrossomo) sirvam como vigas que sustentam o centríolo em desenvolvimento. Adicionalmente, δ -tubulinas, relacionadas à superfamília das α e β -tubulinas, também são necessárias para formar a estrutura de trincas dos arranjos de microtúbulos.

Os centríolos atuam na formação dos centrossomas, e durante a atividade mitótica eles são responsáveis pela formação do aparato do fuso mitótico. Além disso, os centríolos são os corpúsculos basais que guiam a formação dos cílios e flagelos.

Núcleo

O núcleo é a maior organela da célula (Fig. 3-1). Ele contém quase todo o **ácido desoxirribonucléico (DNA)** presente na célula, bem como os mecanismos para a síntese do **ácido ribonucléico (RNA)**, e o **nucléolo** que nele reside, o qual é o local de formação das subunidades ribossomais. O núcleo, delimitado por duas membranas lipídicas, abriga três importantes componentes:

A **cromatina**, o material genético da célula

O **nucléolo**, o centro da síntese do RNA ribossomais (RNAr)

O **nucleoplasma**, que contém macromoléculas e partículas nucleares envolvidas na manutenção da célula.

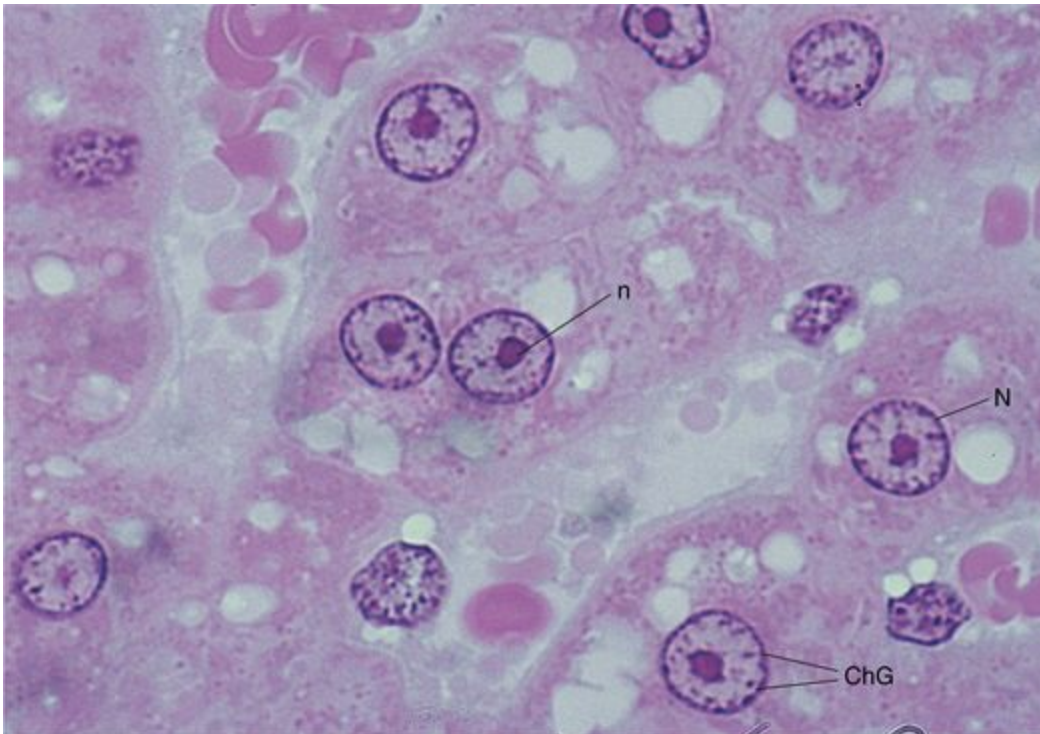


Figura 3-1 Núcleos celulares. Fotomicrografia (1.323×). Células típicas, cada uma contendo um núcleo esférico (N). Observe os grânulos de cromatina (ChG) e o nucléolo (n).

O núcleo é frequentemente esférico e está localizado no centro da célula; entretanto, em algumas células, ele pode ser fusiforme a alongado, retorcido, lobulado ou até mesmo discóide. Apesar de geralmente uma célula ter somente um núcleo, algumas células (tais como os osteoclastos) possuem vários núcleos, enquanto hemácias maduras fazem a extrusão de seu núcleo. Geralmente, o tamanho,

o contorno e o formato do núcleo são constantes para cada tipo celular, um fato útil no diagnóstico clínico do grau de malignidade de algumas células cancerosas.

ENVOLTÓRIO NUCLEAR

O envoltório nuclear é composto de duas unidades de membrana paralelas que se fundem uma com a outra em algumas regiões para formar perfurações conhecidas como poros nucleares.

O núcleo está circundado pelo envoltório nuclear, composto por duas unidades de membrana paralelas: as **membranas nucleares interna e externa**, separadas uma da outra por um espaço de 10 a 30 nm denominado **cisterna perinuclear** (Figs. 3-2 e 3-3). O envoltório nuclear é perfurado a vários intervalos pelos **poros nucleares** (discutidos adiante) que permitem a comunicação entre o citoplasma e o núcleo. Nestes poros, as membranas nucleares interna e externa são contínuas uma com a outra. O envoltório nuclear auxilia a controlar o movimento de macromoléculas entre o núcleo e o citoplasma e ajuda na organização da cromatina.

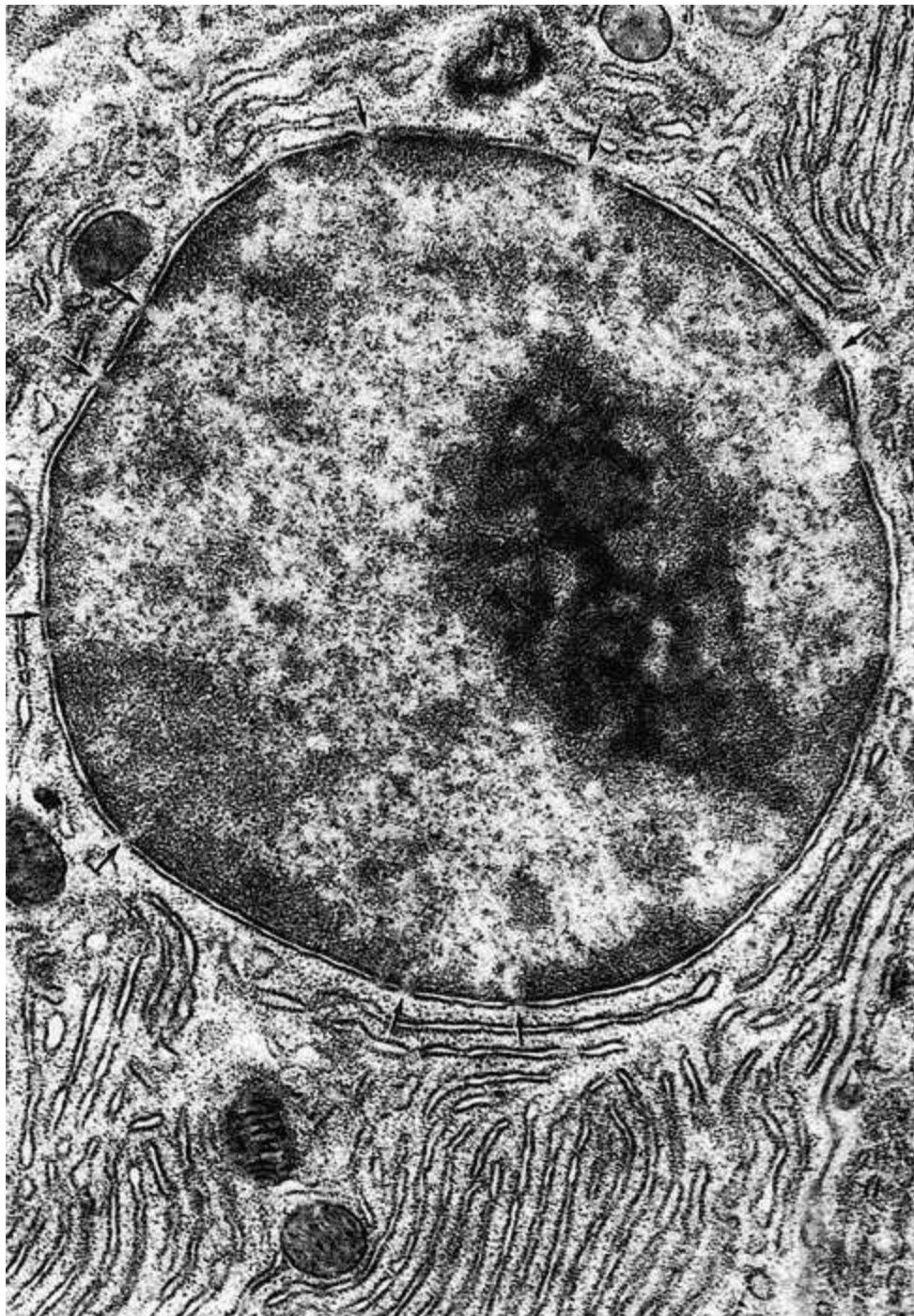


Figura 3-2 Núcleo celular. Eletromicrografia (16.762×). Observe o nucléolo elétron-denso, a densa heterocromatina localizada perifericamente, e a eucromatina clara. O envoltório nuclear circundando o núcleo é composto de uma membrana interna e de uma membrana externa que é interrompida pelos poros nucleares (*setas*).

(De Fawcett DW: *The Cell*. Philadelphia. WB Saunders, 1981.)

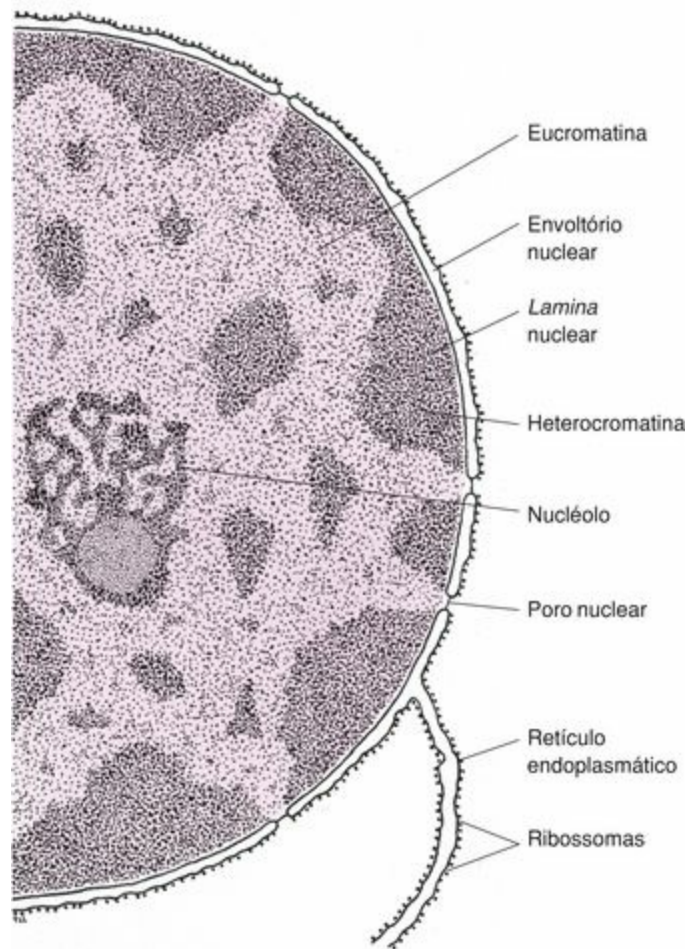


Figura 3-3 Núcleo. A membrana nuclear externa é salpicada com ribossomas na sua superfície citoplasmática, e é contínua com o retículo endoplasmático granular. O espaço entre as membranas nucleares interna e externa é a cisterna perinuclear. Observe que as duas membranas estão unidas nos poros nucleares.

Membrana Nuclear Interna

A membrana nuclear interna tem aproximadamente 6 nm de espessura e está voltada para o conteúdo nuclear. Ela está em íntimo contato com a **lâmina nuclear**, uma malha entrelaçada de filamentos intermediários de 80 a 100 nm de espessura, constituída pelas laminas **A**, **B** e **C** e localizada na periferia do nucleoplasma. A lamina nuclear auxilia na organização e dá suporte à bicamada lipídica da membrana nuclear interna e à cromatina perinuclear, assim como exerce um papel na montagem de vesículas para reconstruir o envoltório nuclear subsequente à divisão celular. Algumas proteínas integrais da membrana nuclear interna atuam diretamente ou através de outras proteínas da matriz nuclear como sítios de contato para RNAs nucleares e cromossomas.

Membrana Nuclear Externa

A membrana nuclear externa também tem cerca de 6 nm de espessura, está voltada para o citoplasma, e é contínua com o retículo endoplasmático granular (REG). Ela é considerada por alguns autores como uma região especializada do REG (Figs. 3-2 e 3-3). Sua superfície citoplasmática está rodeada por uma delgada malha frouxa de filamentos intermediários, constituídos pela proteína **vimentina**. Sua superfície citoplasmática geralmente possui ribossomas que sintetizam ativamente proteínas transmembranares destinadas às membranas nucleares externa ou interna.

Poros Nucleares

Poros nucleares são interrupções no envoltório nuclear, onde as membranas nucleares interna e externa fundem-se uma com a outra, estabelecendo sítios através dos quais pode ocorrer a comunicação entre o núcleo e o citoplasma.

Em certos locais da superfície do envoltório nuclear, as membranas nucleares externa e interna são contínuas, criando aberturas conhecidas como poros nucleares, os quais permitem a comunicação entre o compartimento nuclear e o citoplasma (Fig. 3-4). O número de poros nucleares varia de algumas dúzias a vários milhares, diretamente correlacionado com a atividade metabólica da célula.



Figura 3-4 Poros nucleares. Eletromicrografia (47.778×). Alguns poros nucleares podem ser observados nesta preparação por criofratura de um núcleo.

(De Leeson TS, Leeson CR, Paparo AA: Text/Atlas of Histology. Philadelphia, WB Saunders, 1988.)

A microscopia eletrônica de alta resolução tem mostrado que o poro nuclear é circundado por **estruturas não-membranosas** (glicoproteínas) localizadas em sua borda. Estas estruturas e o poro são denominados, em conjunto, como o **complexo do poro nuclear**, o qual permite a passagem

seletiva através do poro (Fig. 3-5). As evidências sugerem que cada um dos complexos do poro nuclear está em comunicação com os outros através da lâmina nuclear e de algumas fibras que conectam os poros.

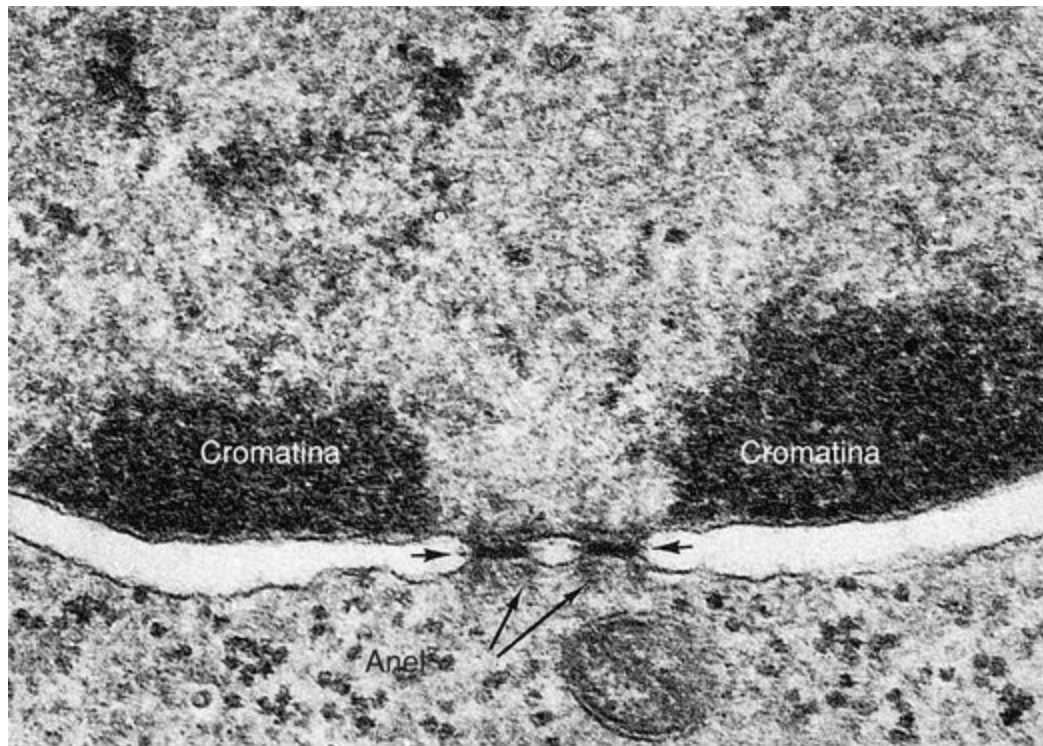


Figura 3-5 Poro nuclear. Eletromicrografia (24.828×). Note a heterocromatina adjacente à membrana nuclear interna e que as membranas nucleares interna e externa são contínuas no poro nuclear.

(De Fawcett DW: The Cell. Philadelphia, WB Saunders, 1981.)

Complexo do Poro Nuclear

O complexo do poro nuclear é constituído pelo poro nuclear e suas glicoproteínas associadas.

O complexo do poro nuclear tem cerca de 100 a 125 nm de diâmetro e atravessa as duas membranas nucleares. Ele é constituído por três conjuntos de proteínas semelhantes a anéis, empilhados um em cima do outro, sendo que cada um dos anéis exibe oito unidades simétricas e interligadas por uma série de raios dispostos verticalmente. Além disso, o complexo do poro nuclear tem fibras citoplasmáticas, um transportador, e uma cesta nuclear (Fig. 3-6).

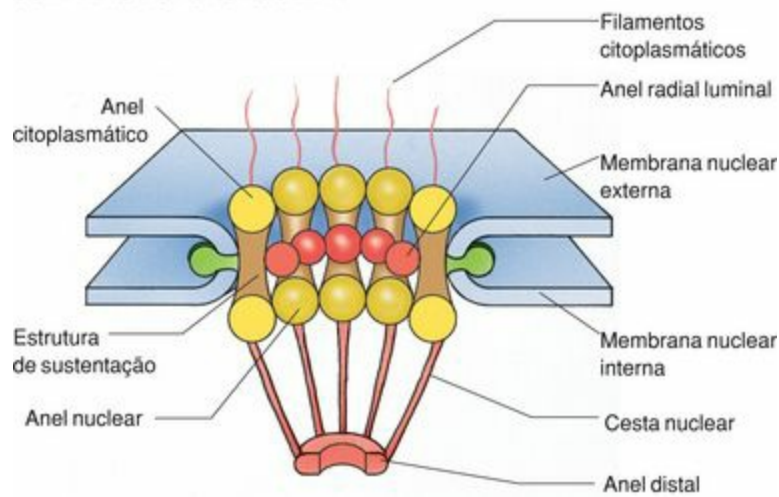


Figura 3-6 Complexo do poro nuclear. Esta representação esquemática do conhecimento atual da estrutura do complexo do poro nuclear demonstra que ele é constituído de várias combinações de oito unidades cada. Note que o modelo não inclui o transportador (veja o texto).

(Baseado em Alberts B, Bray D, Lewis J, et al: *Molecular Biology of the Cell*, 3rd ed. New York, Garland Publishing, 1994; e em Beck M, Förster F, Ecke M, et al: *Nuclear pore complex structure and dynamics revealed by cryoelectron tomography. Science* 306: 1387-1390, 2004.)

Glicoproteínas Associadas

O **anel citoplasmático**, constituído por oito subunidades, está localizado na borda da face citoplasmática do poro nuclear. Cada subunidade possui um filamento citoplasmático, que se acredita ser uma proteína de ligação do tipo Ran (uma família de proteínas de ligação ao trifosfato de guanosina [GTP]), que se projeta no citoplasma. Tem sido sugerido que estas fibras podem mediar a importação para o núcleo, através do complexo do poro nuclear, movimentando substratos ao longo de toda a sua extensão em direção ao centro do poro.

O **anel radial luminal (anel medial)** é constituído por um grupo de oito proteínas transmembranares que se projetam para o lúmen do poro nuclear, bem como para dentro da cisterna perinuclear. Estas proteínas semelhantes a raios de uma roda parecem ancorar os componentes glicoprotéicos do complexo do poro nuclear na borda do poro nuclear.

O centro do anel medial é ocupado por uma estrutura conhecida como **transportador**, que está acoplada às proteínas semelhantes a raios de uma roda do anel luminal. Note que a presença do transportador (*plug*) central não é aceita universalmente porque alguns pesquisadores o consideram como o material transportado para dentro ou para fora do núcleo; por isso, ele não está representado no modelo da [Figura 3-6](#). Acredita-se que o lúmen central do anel do meio seja um canal controlável que restringe a difusão passiva entre o citoplasma e o nucleoplasma. Esse lúmen está associado a complexos adicionais de proteínas que facilitam o transporte regulado de materiais através do complexo do poro nuclear.

Um **anel nuclear (anel nucleoplasmático)**, análogo ao anel citoplasmático, está localizado na borda da face nucleoplasmática do poro nuclear e ajuda na exportação de vários tipos de RNA. Uma

estrutura filamentosa flexível, em formato de uma cesta, a **cesta nuclear**, parece estar suspensa pelo anel nucleoplasmático e projeta-se no nucleoplasma. A cesta nuclear torna-se deformada durante o processo de exportação nuclear. Na região distal da cesta nuclear encontra-se fixado o **anel distal**.

Função do Poro Nuclear

O poro nuclear atua no transporte bidirecional entre o núcleo e o citoplasma.

Embora o poro nuclear seja relativamente grande, ele é quase totalmente preenchido pelas estruturas que constituem o complexo do poro nuclear. Devido à conformação estrutural destas subunidades, vários canais amplos de 9 a 11 nm estão disponíveis para a difusão simples de íons e pequenas moléculas. No entanto, macromoléculas e partículas maiores que 11 nm não podem alcançar ou deixar o compartimento nuclear através da difusão simples; por sua vez, elas são seletivamente transportadas através de um processo de **transporte mediado por receptores**. Sequências sinais de moléculas a serem transportadas através dos poros nucleares devem ser reconhecidas por um dos muitos sítios receptores do complexo do poro nuclear. Frequentemente, o transporte através do complexo do poro nuclear é um processo dependente de energia.

O tráfico bidirecional entre o núcleo e o citoplasma é mediado por um grupo de proteínas-alvo contendo **sinais de localização nuclear (NLSs)**, conhecidas como **importinas**, e proteínas-alvo contendo **sinais de exportação nuclear (NESs)**, conhecidas como **exportinas** (também conhecidas como carioferinas, PTACs, transportinas, e proteínas de ligação Ran). As **exportinas** transportam macromoléculas (p. ex., RNA) do núcleo para o citoplasma, enquanto as **importinas** transportam cargas (p. ex., subunidades protéicas de ribossomas) do citoplasma para o núcleo. O transporte realizado pela exportina e pela importina é regulado por uma família de proteínas de ligação a GTP denominadas **Ran** (Fig. 3-7). Estas proteínas especializadas, juntamente com outras **nucleoporinas** localizadas ao longo de sítios receptores no complexo do poro nuclear, facilitam os processos de importação e exportação mediados por sinais.

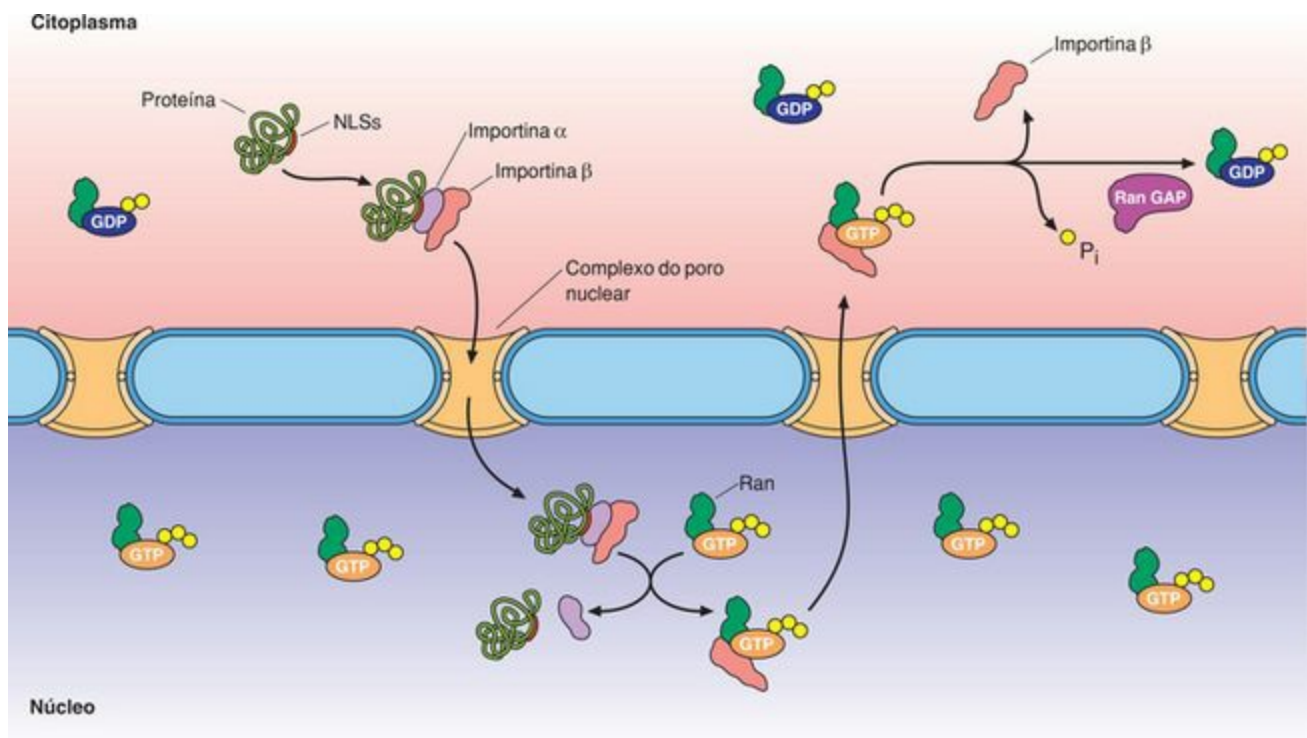


Figura 3-7 Papel da proteína Ran na importação nuclear. O complexo Ran/difosfato de guanosina (GDP) está presente em alta concentração no citoplasma enquanto o complexo Ran/trifosfato de guanosina (GTP) está presente em alta concentração no núcleo. Proteínas a serem importadas para o núcleo formam complexos com as proteínas importina α e importina β através de sinais de localização nuclear (NLSs). Quando da importação através do complexo do poro nuclear, o complexo Ran/GTP liga-se à importina β , liberando a importina α e a proteína é importada. Para completar o ciclo, o complexo Ran/GTP/importina β sai do núcleo para entrar no citoplasma através do complexo do poro nuclear. Aqui, a proteína de ativação Ran/GTPase (RanGAP) hidrolisa o GTP, formando Ran/GDP, deixando para trás a importina β no citoplasma.

A passagem de algumas proteínas mais parece um vaivém, porque algumas proteínas passam para dentro e para fora, entre o citoplasma e o núcleo, de forma contínua. Recentemente, foi relatado que certos mecanismos de transporte ocorrem bidirecionalmente. Estes sinais de transporte são denominados **sinais nucleocitoplasmáticos (NS)**. Proteínas que carregam este sinal interagem com o RNAm.

CROMATINA

A cromatina é um complexo de DNA e proteínas e representa os cromossomas desespiralizados e distendidos do núcleo durante a intérfase.

O DNA, material genético da célula, está localizado no núcleo sob a forma de **cromossomas**, os quais são claramente visíveis durante a divisão celular. No intervalo entre as divisões celulares, os cromossomas encontram-se desespiralizados, assumindo a forma de cromatina (Figs. 3-2 e 3-3). Dependendo de sua atividade de transcrição, a cromatina pode apresentar-se condensada como heterocromatina, ou distendida como eucromatina.

A **heterocromatina**, a forma condensada inativa da cromatina, cora-se fortemente com corantes Feulgen, que a tornam visível ao microscópio óptico. Ela está localizada principalmente na periferia do núcleo. O restante da cromatina dispersa pelo núcleo não é visível ao microscópio óptico e constitui a **eucromatina**. Esta representa a forma ativa da cromatina, na qual o material genético das moléculas de DNA está sendo transcrito como RNA.

Quando a cromatina é examinada ao microscópio eletrónico, vê-se que ela é composta por um material filamentoso de 30 nm de espessura. Uma avaliação mais cuidadosa indica que estes filamentos podem ser desespiralizados, o que resulta em uma estrutura de 11 nm de largura que se assemelha a “contas em um cordão”. Estas contas são denominadas **núcleossomas**, e o cordão, que é a **molécula de DNA**, aparece como um delgado filamento de 2 nm de diâmetro (Fig. 3-8).

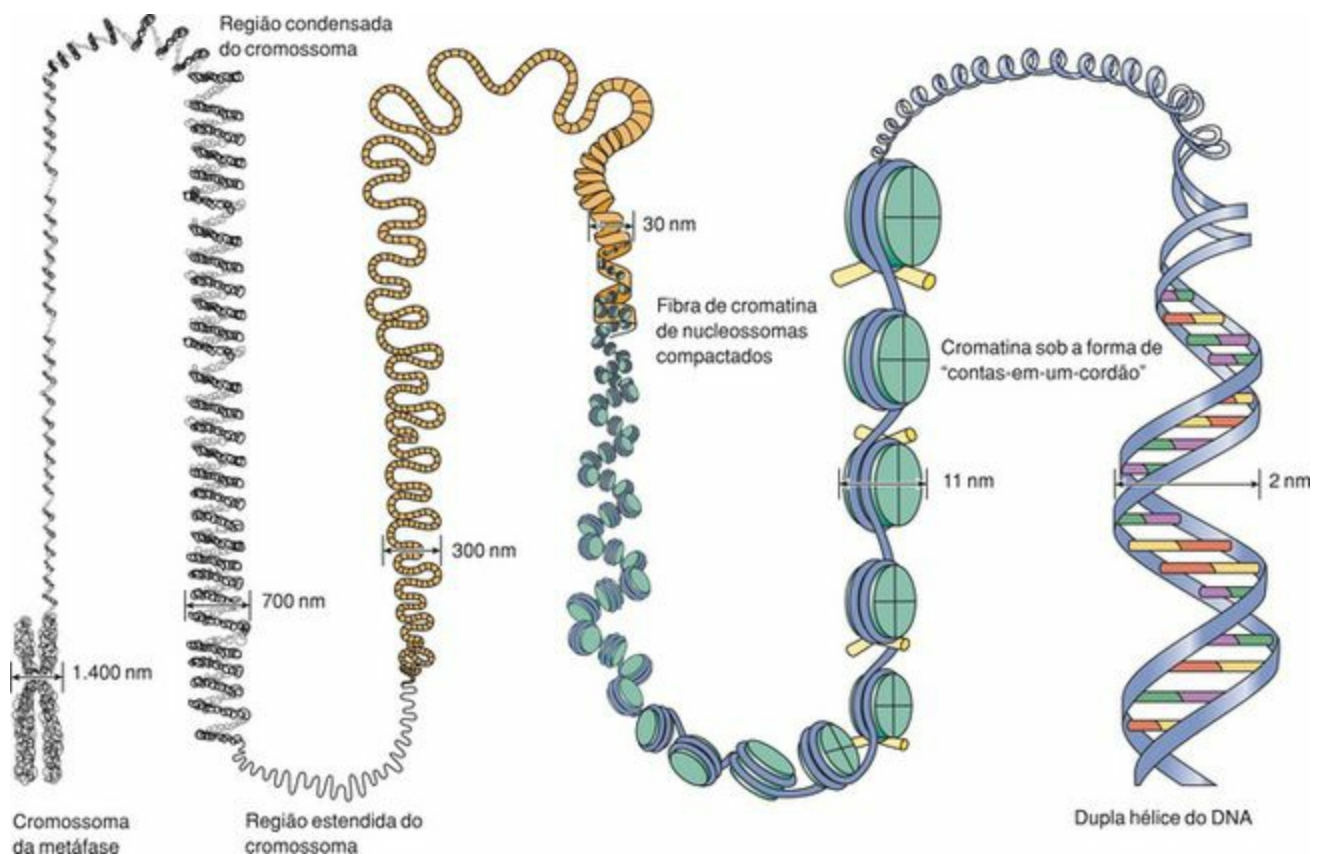


Figura 3-8 Acondicionamento da cromatina. Note o complexo enovelamento e compactação da cromatina para formar um cromossoma.

Cada nucleossoma é composto por um octâmero de proteínas, duplicadas de cada um de quatro tipos de **histonas** (**H₂A**, **H₂B**, **H₃** e **H₄**). O nucleossoma também está envolvido por duas voltas completas (~150 pares de nucleotídeos) da molécula de DNA, que se continua como **DNA de ligação** e se estende até a próxima “conta”. O espaçamento entre cada nucleossoma é de cerca de 200 pares de base. Esta configuração do nucleossoma, com suas espirais de DNA, representa a disposição mais simples do condicionamento da cromatina no núcleo. Como somente uma pequena quantidade da cromatina da célula está nesta configuração, acredita-se que ela represente regiões nas quais o DNA está sendo transcrito.

Durante o ciclo celular, o **fator de organização da cromatina 1 (CAF-1)** acelera a montagem rápida dos nucleossomos do DNA recém-sintetizado em cromatina, de modo que este não se pode tornar um molde. Conseqüentemente, a montagem nucleossoma/histona não somente fornece um esqueleto estrutural para a cromatina, mas também constitui um importante mecanismo para o reparo, replicação e trans-crição do DNA.

Estudos com microscopia eletrônica do conteúdo nuclear após manipulação cuidadosa têm revelado fibras de cromatina com diâmetros de 30 nm. Acredita-se que o acondicionamento da cromatina em filamentos de 30 nm ocorra pela espiralização helicoidal de nucleossomos consecutivos com seis nucleossomas por espiral e pela ligação cooperativa com a **histona H₁** (Fig. 3-8). Proteínas não-histonas também estão associadas à cromatina, mas sua função não está clara.

Cromossomas

Durante a mitose e a meiose, os cromossomas são fibras de cromatina que se condensam e se espiralizam de modo tão compacto que se tornam visíveis ao microscópio óptico.

Quando a célula deixa o estágio de intérfase e se prepara para entrar em atividade mitótica ou meiótica, as fibras de cromatina são intensamente condensadas para formar os **cromossomas**, visíveis ao microscópio óptico. Uma condensação mais compacta do material da cromatina é efetuada pelo enrolamento das fibras de 30 nm espiralizadas em alças de 300 nm de diâmetro, mantidas unidas pelos complexos protéicos específicos ligados ao DNA localizados em suas bases. A subsequente espiralização das alças de 300 nm em alças helicoidais de 700 nm mais intimamente compactadas deixa os cromossomas em sua condensação máxima, observado no estágio de metáfase da mitose ou meiose (Fig. 3-8).

O número de cromossomas nas células somáticas é específico para as espécies e é denominado **genoma**, a composição genética total. Nos humanos, o genoma é constituído por 46 cromossomas, representando 23 pares de cromossomas homólogos. Um membro de cada um dos pares de cromossomas provém da mãe; o outro provém do pai. Dos 23 pares, 22 são denominados **autossomas**; o par restante, que determina o sexo, constitui os **cromossomas sexuais**. Os cromossomas sexuais da mulher são dois cromossomas X (**XX**); os do homem são os cromossomas X e Y (**XY**) (Fig. 3-9).

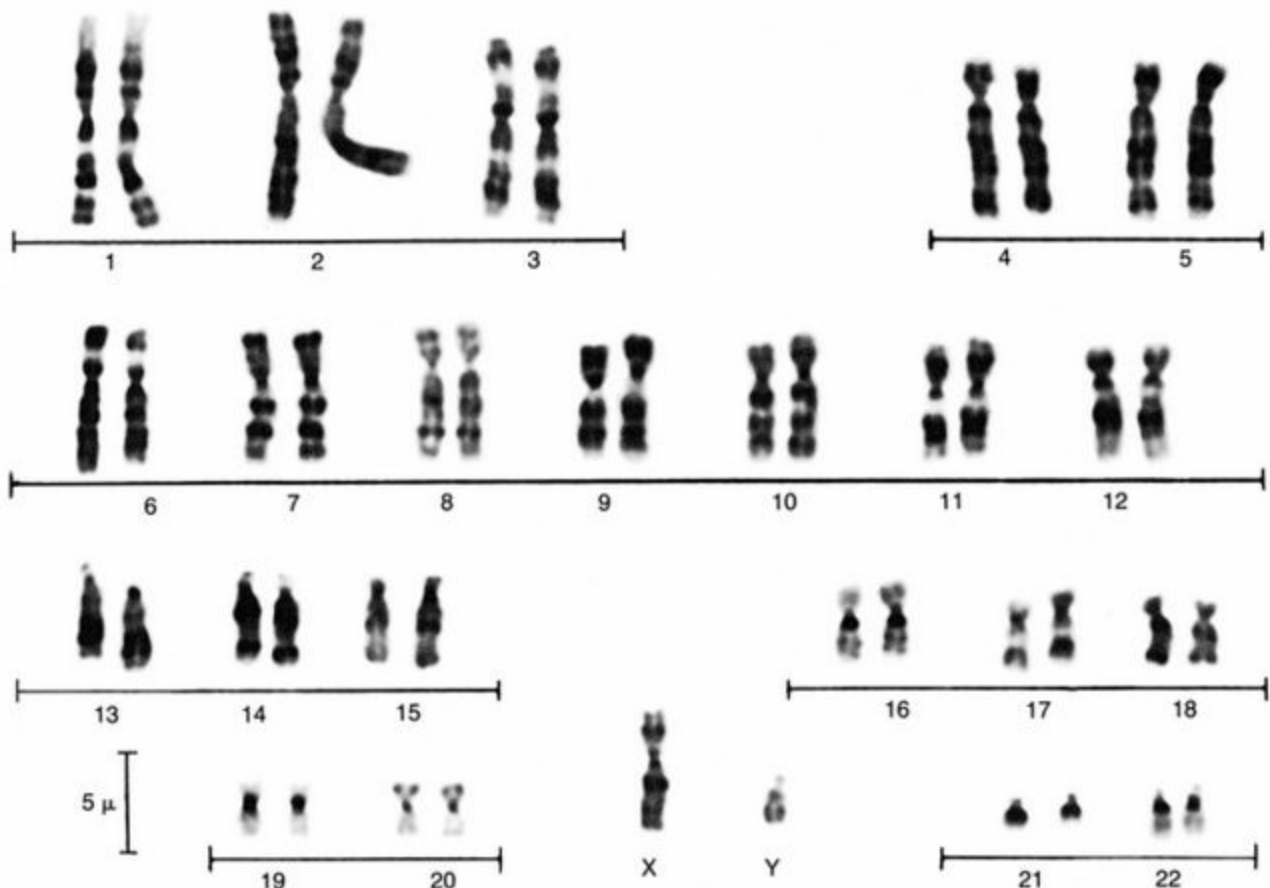


Figura 3-9 Cariótipo humano. Um cariótipo humano normal ilustrando o bandeamento.

Cromatina Sexual

Somente um dos dois cromossomas X nas células somáticas da mulher é ativo na transcrição. O cromossoma X inativo, determinado aleatoriamente no início do desenvolvimento, permanece inativo durante toda a vida do indivíduo.

O estudo microscópico dos núcleos em intérfase de células de mulheres mostra uma massa de cromatina densamente enovelada, a **cromatina sexual** (ou **corpúsculo de Barr**), a contraparte inativa dos dois cromossomas X. Células epiteliais obtidas do revestimento interno da bochecha e neutrófilos obtidos em esfregaços sangüíneos são particularmente úteis para o estudo da cromatina sexual. Em esfregaço das células epiteliais da boca, a cromatina sexual é observada na borda do envoltório nuclear, e como uma pequena evaginação semelhante a uma baqueta nos núcleos dos neutrófilos. Um determinado número de células deve ser examinado para se observar a cromatina sexual, pois o cromossoma X precisa estar na orientação adequada para ser observado.

Ploidia

Células contendo o conjunto completo de cromossomas (46) são denominadas **diplóides (2n)**. As células germinativas (ovócitos ou espermatozóides maduros) são denominadas **haplóides (1n)**; ou seja, somente um membro de cada par de cromossomas homólogos está presente. Na fertilização, a união de duas células germinativas restaura o número de cromossomas para o número diplóide (2n).

Alguns alcalóides, tais como a colchicina, um derivado vegetal, param a divisão celular no estágio da metáfase da mitose, quando os cromossomas estão em condensação máxima, permitindo o pareamento e a numeração dos cromossomas através de um sistema convencional de **cariotipagem**, uma análise do número de cromossomas ([Fig. 3-9](#)).

CORRELAÇÕES CLÍNICAS

Um item que pode ser observado no cariótipo é a **aneuploidia**, um número anormal de cromossomas. Indivíduos com **síndrome de Down**, por exemplo, têm um cromossoma 21 extra (**trissomia do 21**); eles apresentam retardamento mental, mãos atarracadas e muitas malformações congênicas, especialmente do coração, entre outras manifestações.

Algumas síndromes estão associadas ao número de cromossomas sexuais. A **síndrome de Klinefelter** ocorre quando um indivíduo possui três cromossomas sexuais (**XXY**). Estas pessoas possuem um fenótipo masculino, mas não desenvolvem características sexuais secundárias e geralmente são estéreis. A **síndrome de Turner** é um outro exemplo de aneuploidia denominada **monossomia** dos cromossomas sexuais. O seu cariótipo apresenta somente um cromossoma sexual (**XO**). Estes indivíduos são mulheres cujos ovários nunca se desenvolvem e têm pouco desenvolvimento das mamas, um útero pequeno e retardamento mental.

O reagente de Giemsa cora as regiões dos cromossomas ricas em adenina e timina, produzindo um padrão de **bandas G** que é único para cada par de cromossomas e é característico para cada espécie. A análise cuidadosa das bandas G pode auxiliar a revelar deleções de algumas partes do cromossoma, não-disjunções, translocações, e assim por diante, de modo que ela pode auxiliar no diagnóstico de alguns distúrbios ou doenças genéticas resultantes de anormalidades cromossômicas.

Ácido Desoxirribonucleico

O DNA, material genético da célula, está localizado no núcleo, onde atua como molde para a transcrição do RNA.

Quase todo o DNA, uma cadeia polinucleotídica formada por duas fitas enoveladas constituindo uma dupla hélice, está localizada no núcleo da célula. Cada nucleotídeo é composto por uma base nitrogenada, um açúcar do tipo desoxirribose, e uma molécula de fosfato. Além disso, os nucleotídeos estão ligados um ao outro por ligações fosfodiéster formadas entre as moléculas de açúcar.

Existem dois tipos de bases: **purinas** (adenina e guanina) e **pirimidinas** (citosina e timina). Uma dupla hélice é estabelecida pela formação de pontes de hidrogênio entre as bases complementares em cada fita da molécula de DNA. Estas pontes são formadas entre adenina (A) e timina (T) e entre guanina (G) e citosina (C).

Genes

As informações biológicas que são transmitidas de uma geração de células para outra — as unidades de hereditariedade — estão localizadas em regiões específicas da molécula de DNA denominadas **genes**. Cada gene representa um segmento específico da molécula de DNA que codifica para a síntese de uma proteína em particular. O arranjo seqüencial das bases que constituem o gene representa a seqüência de aminoácidos de uma proteína. O código genético é projetado de tal maneira que uma trinca de bases consecutivas, um **códon**, indica um determinado aminoácido. Cada aminoácido é representado por um códon diferente.

Antes do Projeto Genoma Humano, acreditava-se que os três bilhões de bases de nucleotídeos no genoma humano representavam cerca de 100.000 genes. Análises preliminares da conclusão do Projeto indicaram que o número de genes era muito menor do que o esperado. Atualmente, os dados indicam que o genoma humano contém cerca de 25.000 genes, dos quais todos foram seqüenciados e mapeados. Achados deste e de outros estudos já têm aumentado a compreensão de alguns distúrbios genéticos, assim como já têm indicado os tratamentos para diversas doenças, com a promessa de outras descobertas e aplicações nos próximos anos.

Ácido Ribonucleico

O RNA é similar ao DNA exceto por ter uma única fita, uma de suas bases é a uracila em vez da timina, e seu açúcar é ribose em vez de desoxirribose.

Semelhante ao DNA, o RNA é constituído por uma sequência linear de nucleotídeos, mas o RNA é uma fita única e o açúcar no RNA é a ribose, não a desoxirribose. Uma das bases, a timina, é substituída pela uracila (U), que, similarmente à timina, é complementar à adenina.

O DNA no núcleo serve como molde para a síntese de uma fita complementar de RNA, um processo denominado **transcrição** (Fig. 3-10). A síntese de três tipos de RNA é catalisada por três diferentes **RNA polimerases**:

RNA mensageiro (RNAm), pela RNA polimerase II

RNA de transferência ou transportador (RNAt), pela RNA polimerase III

RNA ribossômico ou ribossomal (RNAr), pela RNA polimerase I.

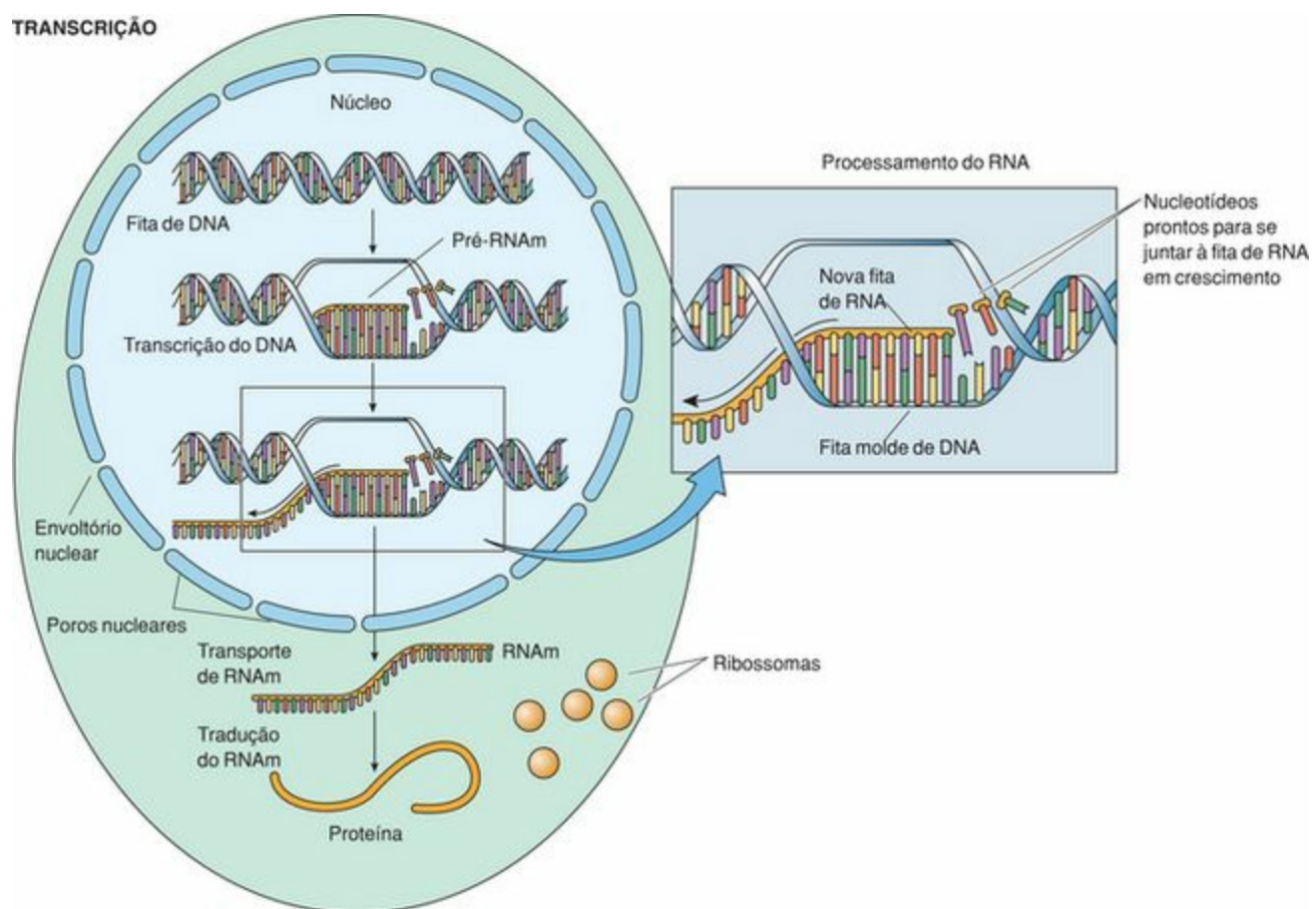


Figura 3-10 Transcrição do DNA em RNA mensageiro (RNAm).

(Modificado de Alberts B, Bray D, Lewis J, et al: *Molecular Biology of the Cell*, 3rd ed. New York, Garland Publishing, 1994.)

O mecanismo de transcrição é geralmente o mesmo para todos os três tipos de RNA.

RNA Mensageiro

O RNA mensageiro transporta o código genético do núcleo para o citoplasma onde atua como molde para a síntese de proteínas.

O **RNAm** serve como um intermediário no transporte da informação genética codificada no DNA que especifica a sequência primária de proteínas do núcleo para os componentes envolvidos na

síntese proteínas no citoplasma (Fig. 3-10). Cada RNAm é uma cópia complementar da região da molécula de DNA que constitui um gene. Uma molécula de RNAm, desta maneira, consiste em uma série de códons correspondentes a determinados aminoácidos. Ela também contém um **códon de partida ou de iniciação** (AUG), que é necessário para iniciar a síntese de proteínas, e um ou mais **códons de parada ou de terminação** (UAA, UAG ou UGA), que terminam a síntese protéica. Uma vez formado no núcleo, o RNAm é transportado para o citoplasma, onde é traduzido em proteínas (Cap. 2).

TRANSCRIÇÃO

A transcrição do DNA em RNAm começa com a ligação da RNA polimerase II a um **promotor central**, uma seqüência específica do DNA localizada adjacente a um gene. Na presença de uma série de cofatores, a RNA polimerase II inicia a transcrição desespiralizando as duas voltas da dupla hélice do DNA, de maneira a expor os nucleotídeos e, portanto, os códons na fita de DNA. A enzima usa uma das fitas de DNA exposta como um molde sobre o qual faz a montagem e a polimerização das bases complementares da molécula de RNA.

O processo é repetido com a desespiralização de uma nova região da dupla hélice do DNA e mais nucleotídeos são polimerizados na cadeia de RNAm em crescimento. À medida que a enzima se move ao longo da molécula de DNA, a cadeia de RNAm polimerizada é separada da fita molde de DNA, permitindo que as duas fitas de DNA reconstituam a configuração da dupla hélice (Fig. 3-10).

A transcrição começa com uma trinca de DNA correspondente ao códon de partida AUG e é concluída quando a RNA polimerase II reconhece um **sítio finalizador de cadeia** que é complementar aos códons de terminação UAA, UAG ou UGA. Quando a enzima atinge o finalizador de cadeia, ela é liberada da molécula de DNA, permitindo a repetição do processo de transcrição. Simultaneamente, a recém-formada fita de RNA (transcrito primário) é liberada da molécula de DNA, o que a deixa livre no nucleoplasma.

O transcrito primário é uma longa molécula de RNA com uma fita única denominada **RNA mensageiro precursor (pré-RNAm)**. Ele contém segmentos codificadores (**éxons**) e segmentos não-codificadores (**íntrons**). Os íntrons devem ser removidos e os éxons têm de ser unidos. Para que isso ocorra, o pré-RNAm e as proteínas de processamento nuclear formam complexos de **partículas heterogêneas de ribonucleoproteínas nucleares (hnRNPs)** que iniciam os processos de corte dos íntrons e emenda dos éxons, o chamado ***splicing* do RNA**, diminuindo assim o comprimento da molécula de pré-RNAm. O processamento adicional envolve os **spliceossomas**, complexos de cinco **pequenas partículas ribonucleoprotéicas do núcleo (snRNPs)** e um grande número de **fatores de *splicing* não-snRNP** que auxiliam o mecanismo de ***splicing*** para a produção de **ribonucleoproteínas mensageiras (RNPm)**. Finalmente, as proteínas de processamento nuclear são removidas do complexo, deixando o RNAm pronto para ser transportado para fora do núcleo através dos complexos de poros nucleares (Fig. 3-10).

Por causa da grande quantidade de DNA no genoma eucariótico, acreditou-se que grande parte dele seria uma sobra da evolução sem função codificadora. Durante a transcrição, o DNA é

desespiralizado e codificado em uma fita de RNA constituída por *éxons* (segmentos codificadores) e *íntrons* (segmentos não-codificadores). Mais tarde neste processo, os *éxons* são unidos para formar seqüências contínuas de RNAm para tradução de uma proteína no citoplasma. Pensava-se que os íntrons removidos do transcrito primário não tinham função, ainda que seu RNA representasse cerca de 95% mais RNA do que genes codificadores de proteínas.

Evidências recentes sugerem que embora estes íntrons de RNA não codifiquem proteínas, eles executam funções reguladoras que estão em paralelo com as proteínas reguladoras. Seu papel pode estar relacionado a processos de diferenciação, desenvolvimento, expressão gênica e evolução. Se isso fosse provado, haveria um grande impacto no entendimento dos processos de algumas doenças e seus tratamentos. Por exemplo, é conhecido que RNAs não-codificantes estão relacionados a vários tipos de cânceres, autismo e esquizofrenia.

Esta descrição da síntese de RNAm é somente uma breve visão geral e omite muitos detalhes. Os leitores que desejarem maiores informações devem consultar textos de biologia celular e molecular.

RNA de Transferência ou RNA Transportador

O RNA de transferência transfere aminoácidos ativados ao complexo ribossoma/RNAm, o que resulta na formação de uma proteína.

O RNAt é uma pequena molécula de RNA produzida a partir do DNA pela RNA polimerase III. Ele tem cerca de 80 nucleotídeos de comprimento e está dobrado sobre si mesmo, assemelhando-se a um trevo, com o pareamento de bases entre alguns dos nucleotídeos.

Duas regiões do RNAt têm significância especial. Uma delas, o **anticódon**, reconhece o códon do RNAm; a outra é a região que contém o aminoácido, a qual reside na extremidade 3' da molécula. O RNAt é aminoacilado (ou seja, a ele é adicionado um aminoácido) não somente no citoplasma, mas também no núcleo. Acreditava-se que esta era uma etapa de “revisão de prova” que facilitava a preparação funcional no citoplasma. O RNAt então transfere os aminoácidos ativados ao complexo ribossoma-RNAm, onde eles são incorporados na cadeia polipeptídica que forma a proteína ([Cap. 2](#)).

RNA Ribossômico

O RNA ribossômico forma associações com proteínas e enzimas no núcleo para formar os ribossomas.

O RNAr é sintetizado na região fibrilar (*pars fibrosa*) do nucléolo pela RNA polimerase I ([Fig. 3-11](#)). O transcrito primário é denominado **RNAr 45S (pré-RNAr)**, uma enorme molécula com cerca de 13.000 nucleotídeos. Uma molécula RNAr 5S, sintetizada no núcleo, e proteínas ribossômicas, sintetizadas no citoplasma, são transportadas para o nucléolo. Ali, elas se associam à molécula de RNAr 45S, formando uma **partícula de ribonucleoproteína (RNP)** muito grande. Esta RNP é processada por várias moléculas residentes, tornando-se precursoras das subunidades ribossômicas

maiores e menores na região granulosa (*pars granulosa*) do nucléolo. A seguir, pequenas subunidades ribossômicas estruturadas, constituídas por RNAr 18S e outras proteínas ribossômicas, saem do nucléolo para o citoplasma por transporte através dos complexos dos poros nucleares. Os RNAr 28S, 5,8S e 5S restantes são estruturados nas subunidades ribossômicas maiores e são transportados do núcleo para o citoplasma através dos complexos dos poros nucleares.

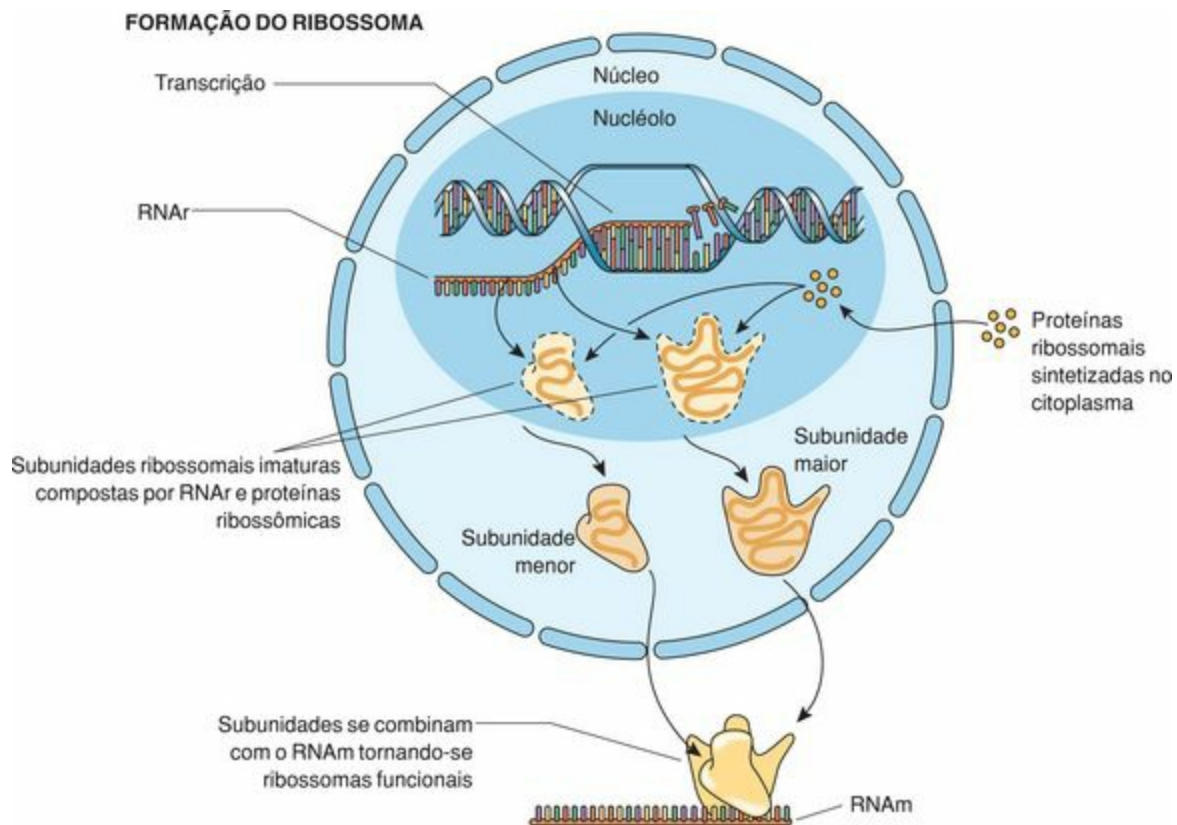


Figura 3-11 Formação de ribossomas. RNAm, RNA mensageiro; RNAr, RNA ribossômico.

(Modificado de Alberts B, Bray D, Lewis J, et al: *Molecular Biology of the Cell*, 3rd ed. New York, Garland Publishing, 1994.)

Nucleoplasma

O nucleoplasma é constituído por grânulos de intercromatina e de pericromatina, por ribonucleoproteínas (RNPs), e pela matriz nuclear.

Os **grânulos de intercromatina (IGs)**, que medem de 20 a 25 nm de diâmetro, contêm RNPs e várias enzimas, incluindo a adenosina-trifosfatase (ATPase), a guanosina trifosfatase (GTPase), a β -glicerofosfatase e a nicotinamida adenina dinucleotídeo (NAD) pirofosfatase. Eles estão organizados em grupos, espalhados por entre a cromatina, por todo o núcleo, e parecem estar conectados uns aos outros por delgadas fibrilas. Sua função ainda não está elucidada.

Os **grânulos de pericromatina** apresentam 30 a 50 nm de diâmetro e estão localizados nas margens da heterocromatina. Estas partículas elétron-densas estão rodeadas por um halo, uma região menos densa, medindo 25 nm. Eles são constituídos por fibrilas densamente compactadas de RNA 4,7S de baixo peso molecular, formando um complexo com dois peptídeos, assemelhando-se a hnRNPs.

As snRNPs participam do *splicing*, da clivagem e do transporte das hnRNPs. Embora grande parte das snRNPs esteja localizada no núcleo, algumas estão limitadas aos nucléolos. Recentemente, foram descobertos alguns subgrupos menores destas partículas, mas sua função ainda está por ser elucidada.

Matriz Nuclear

A matriz nuclear é definida tanto em termos estruturais quanto em termos bioquímicos. Parece que as diferenças descritas nos seus componentes podem ser devidas aos métodos de extração empregados para o estudo de seu conteúdo. Sob o ponto de vista bioquímico, a matriz contém cerca de 10% do total de proteínas, 30% de RNA, 1% a 3% do total de DNA, e 2% a 5% do total de fosfato nuclear. Os componentes estruturais incluem o complexo poro nuclear, lâmina nuclear, nucléolos residuais, malhas de RNP residuais e elementos fibrilares. Recentes estudos têm revelado que o núcleo possui um retículo nucleoplasmático que é contínuo com o retículo endoplasmático do citoplasma e com o envoltório nuclear. Este retículo abriga o cálcio que funciona dentro do núcleo. Além disso, este retículo possui receptores para o inositol-1,4,5-trifosfato que, no final das contas, regula os sinais de cálcio no interior de alguns compartimentos do núcleo — ou seja, regiões dedicadas ao transporte de proteínas, transcrição de certos genes, e possivelmente outros.

Sob o ponto de vista funcional, a matriz nuclear está associada aos sítios de replicação do DNA, transcrição e processamento de RNAr e RNAm, ligação de receptores para esteróides, proteínas do choque térmico, ligação de carcinógenos, vírus de DNA e proteínas virais. Esta lista não é abrangente e não se refere à natureza funcional de cada uma dessas associações, pois estas ainda não foram esclarecidas. Foi sugerido, no entanto, que o núcleo possa conter alguns subcompartimentos interativos que funcionariam, espacial e temporalmente, de modo estritamente coordenado, a fim de facilitar a expressão gênica.

Nucléolo

O nucléolo é a estrutura não delimitada por membrana que se cora densamente dentro do núcleo, e que está envolvido na síntese de RNAr e na montagem de subunidades ribossômicas menores e maiores.

O nucléolo, uma densa estrutura não envolvida por membrana localizada no núcleo, é observado somente durante a intérfase porque ele se desestrutura durante a divisão celular. Ele adquire uma coloração basófila com hematoxilina e eosina, sendo rico em RNAr e proteínas. O nucléolo contém somente pequenas quantidades de DNA, que também está inativo e desta maneira não se cora com os corantes de Feulgen. Em geral, existem não mais que dois ou três nucléolos por célula; no entanto, seu número, tamanho e formato são espécie-específicos e estão relacionados à atividade de síntese da célula. Em células que estão ativamente sintetizando proteínas, o nucléolo pode ocupar até 25% do volume nuclear. As regiões densamente coradas representam a **cromatina associada ao nucléolo** que está sendo transcrita em RNAr (Figs. 3-2 e 3-3).

Quatro áreas distintas do nucléolo foram descritas:

Um centro fibrilar palidamente corado, que contém DNA inativo (ou seja, que não está sendo transcrito)

A pars fibrosa (porção fibrosa), que contém os RNAs nucleolares que estão sendo transcritos

A pars granulosa (porção granulosa), na qual estão reunidas as subunidades ribossômicas em maturação

A matriz do nucléolo, uma rede de fibras ativas na organização do nucléolo.

As extremidades dos cromossomas 13, 14, 15, 21 e 22 (em humanos) também estão localizadas nas regiões claras, que contêm **regiões organizadoras do nucléolo**, onde estão situados os loci dos genes que codificam o RNAr.

As subunidades ribossômicas são organizadas e agrupadas no nucléolo, exceto aquelas localizadas nas mitocôndrias. Contudo, recentes evidências mostram que o nucléolo apresenta funções adicionais. Estas incluem a regulação de alguns eventos do ciclo celular, tais como a citocinese; a inativação de quinases dependentes de ciclina do ciclo mitótico pelo seqüestro de proteínas reguladoras do ciclo celular; modificação de pequenos RNAs que modulam e modificam o pré-RNAr; agrupamento de RNP; participação na exportação nuclear; e exercem também um papel no envelhecimento.

CORRELAÇÕES CLÍNICAS

Alguns sugerem que o RNAr no nucléolo possa se tornar instável, desse modo acelerando o processo de envelhecimento. Em células malignas, o nucléolo pode tornar-se hipertrófico. Além disso, sabe-se que, em células tumorais, as regiões organizadoras nucleolares tornam-se maiores e mais numerosas, indicando assim um prognóstico clínico ruim.

O CICLO CELULAR

O ciclo celular é uma série de eventos dentro da célula que prepara a célula para a divisão em duas células-filhas.

O ciclo celular é dividido em dois principais eventos: a **intérfase**, um longo período de tempo durante o qual a célula aumenta seu tamanho e conteúdo e replica seu material genético (Fig. 3-12), e a **mitose**, um curto período de tempo durante o qual a célula divide seu núcleo e seu citoplasma, dando origem a duas células-filhas. O início do ciclo celular pode ser considerado como a conclusão do estágio de telófase na mitose, depois do qual a célula entra em intérfase.

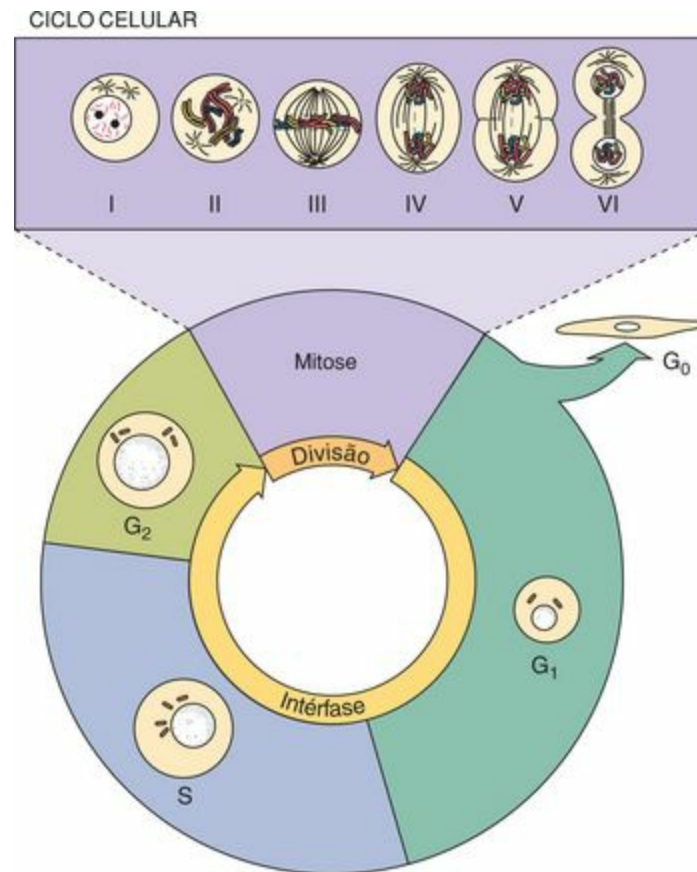


Figura 3-12 O ciclo celular em células em divisão ativa. Células que não se dividem, tais como neurônios, saem do ciclo para entrar na fase G_0 (fase de repouso). Outras células, tais como linfócitos, podem retornar ao ciclo celular.

As células que se tornam altamente diferenciadas após o último evento mitótico podem parar de sofrer mitose, seja de forma permanente (p. ex., neurônios, células musculares) ou temporariamente (p. ex., linfócitos do sangue periférico), retornando posteriormente ao ciclo celular. As células que deixam o ciclo celular são consideradas como no estágio de repouso, a **fase G_0** (“fora”) ou **fase estável**.

Intérfase

A intérfase é subdividida em três fases:

a **fase G₁** (*gap*, espaço), quando se inicia a síntese de macromoléculas essenciais para o início da duplicação do DNA

a **fase S (síntese)**, quando o DNA é duplicado

a **fase G₂**, quando a célula se prepara para a mitose

Gap 1

A fase G₁ (fase gap 1) é um período de crescimento celular, síntese de RNA, e outros eventos de preparação para a próxima mitose.

As células-filhas formadas durante a mitose entram na **fase G₁**. Durante esta fase, as células sintetizam RNA, proteínas reguladoras essenciais para a replicação do DNA, e enzimas necessárias para realizar estas atividades sintéticas. Desta forma, o volume celular reduzido pela divisão da célula em metades durante a mitose, é restaurado até o normal. Além disso, os nucléolos são restabelecidos durante a fase G₁. É durante este período que os centríolos começam a se duplicar, um processo que é completado na **fase G₂**.

Os mecanismos que induzem a célula a entrar no ciclo celular podem ser: (1) uma força mecânica (p. ex., a distensão do músculo liso), (2) uma lesão ao tecido (p. ex., isquemia), e (3) morte celular. Todos estes incidentes causam a liberação de ligantes por células sinalizadoras no tecido relacionado. Frequentemente, estes ligantes são fatores de crescimento que indiretamente induzem a expressão de **protoncogenes**, genes responsáveis pelo controle das vias proliferativas da célula.

Obviamente que a expressão de protoncogenes deve ser muito estritamente regulada para prevenir a proliferação celular descontrolada e indesejável. Mutações nos protoncogenes que permitem à célula escapar do controle e se dividir de modo desenfreado são responsáveis por muitos tipos de câncer. Tais protoncogenes que sofreram mutações são conhecidos como **oncogenes**.

Ligantes designados a induzir proliferação se ligam a proteínas receptoras da superfície da célula-alvo e ativam uma das **vias de transdução de sinais** descritas no [Capítulo 2](#). Portanto, sinais extracelulares que são percebidos na superfície celular são transformados em eventos intracelulares, a maioria dos quais envolvendo a ativação sequencial de uma cascata de **proteínas-quinases** citoplasmáticas. Estas quinases ativam uma série de **fatores de transcrição** intranucleares que regulam a expressão de protoncogenes, resultando na divisão celular.

A capacidade da célula em começar e avançar através do ciclo celular é governada pela presença e pelas interações de um grupo de proteínas correlatas, conhecidas como **ciclins**, com específicas **quinases dependentes de ciclina (CDKs)**. Desta maneira:

A *ciclina D*, sintetizada durante a **fase G₁ inicial**, liga-se à CDK4, assim como à CDK6. Além disso, na **fase G₁ tardia**, a ciclina E é sintetizada e liga-se à CDK2. Estes três complexos, através de

outros intermediários, permitem que a célula entre e progrida através da **fase S**.

A *ciclina A* liga-se à CDK2 e à CDK1 e estes complexos permitem que a célula saia da fase S e entre na fase G₂, induzindo a formação da ciclina B.

A *ciclina B* liga-se à CDK1, e este complexo permite que a célula saia da fase G₂ e entre na **fase M (mitose)**.

Uma vez que as ciclinas executaram as suas funções específicas, elas entram na via ubiquitina-proteassoma, onde elas são degradadas em seus componentes moleculares. A célula também emprega mecanismos do controle de qualidade, conhecidos como **pontos de verificação (*checkpoints*)**, para proteger contra a transição inicial entre as fases. Estes pontos de verificação asseguram a conclusão meticulosa de eventos essenciais, tais como o crescimento celular adequado, a correta síntese do DNA, e a própria segregação dos cromossomas, antes de permitir que a célula deixe sua fase atual do ciclo celular. A célula realiza tais atrasos na progressão do ciclo celular através da ativação de vias inibitórias e/ou suprimindo vias de ativação.

Os reais mecanismos de controle são consideravelmente mais entrelaçados e complicados do que as etapas que acabaram de ser descritas. Por exemplo, parece que o nucléolo exerce um papel regulador no ciclo celular através do seqüestro de algumas proteínas, inibindo desta maneira sua função. A seqüência completa de eventos está além dos objetivos deste livro (para mais detalhes, consulte livros-texto relevantes de biologia celular, bem como a literatura atual sobre o ciclo celular).

Fase S

A síntese de DNA ocorre durante a fase S.

Durante a fase S, fase sintética do ciclo celular, o genoma é duplicado. Todas as nucleoproteínas requisitadas, incluindo as histonas, são importadas e incorporadas à molécula de DNA, formando o material da cromatina. A célula agora contém duas vezes o conteúdo normal de seu DNA. A quantidade de DNA presente nas células autossômicas e germinativas também varia. As células autossômicas contêm a quantidade diplóide ($2n$) de DNA antes da fase de síntese (S) do ciclo celular quando a quantidade diplóide ($2n$) do DNA é duplicada ($4n$) na preparação para a divisão celular. Ao contrário, células germinativas produzidas pela meiose possuem o número haplóide ($1n$) de cromossomas e a quantidade haplóide ($1n$) de DNA.

Fase G₂

A fase gap 2 (fase G₂) é o período entre o final da síntese do DNA e o início da mitose.

Durante a fase G₂, o RNA e as proteínas essenciais para a divisão celular são sintetizados, a energia para a mitose é armazenada, a tubulina é sintetizada para a organização dos microtúbulos necessários para a mitose, a replicação do DNA é analisada para a descoberta de possíveis erros, e alguns destes erros são corrigidos.

Mitose

A mitose é o processo de divisão celular que resulta na formação de duas células-filhas idênticas.

A mitose (M) ocorre no término da fase G_2 e desta maneira completa o ciclo celular. A mitose é o processo pelo qual o citoplasma e o núcleo da célula são divididos igualmente em duas células-filhas idênticas (Figs. 3-13 a 3-15). Primeiro, o material nuclear é dividido no processo chamado **cariocinese**, seguido pela divisão do citoplasma, chamada **citocinese**. O processo de mitose está dividido em cinco fases distintas: **prófase**, **prometáfase**, **metáfase**, **anáfase** e **telófase** (Fig. 3-16).

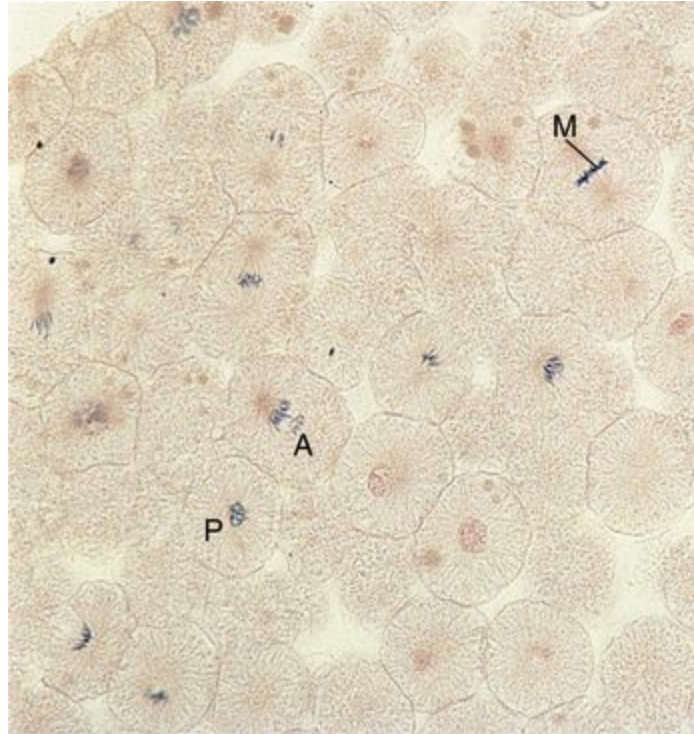


Figura 3-13 Fases da mitose. Fotomicrografia (270×). Note as várias fases: A, anáfase; M, metáfase; P, prófase.

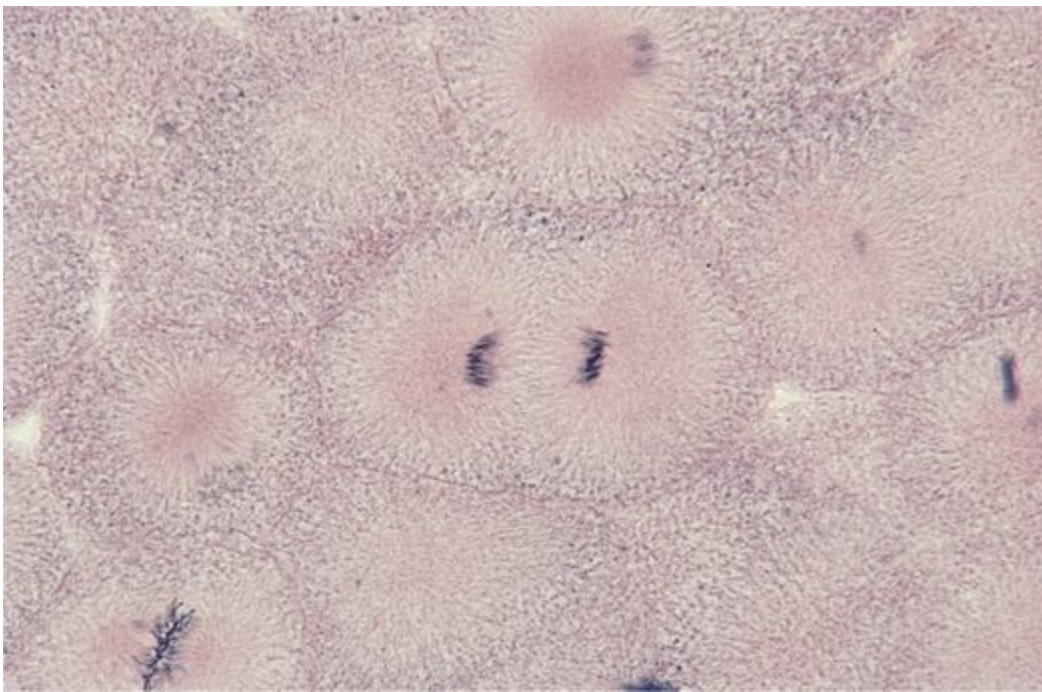


Figura 3-14 Fase da anáfase da mitose. Fotomicrografia (540×). As cromátides irmãs foram separadas a partir da placa da metáfase e agora estão se afastando em direções opostas.

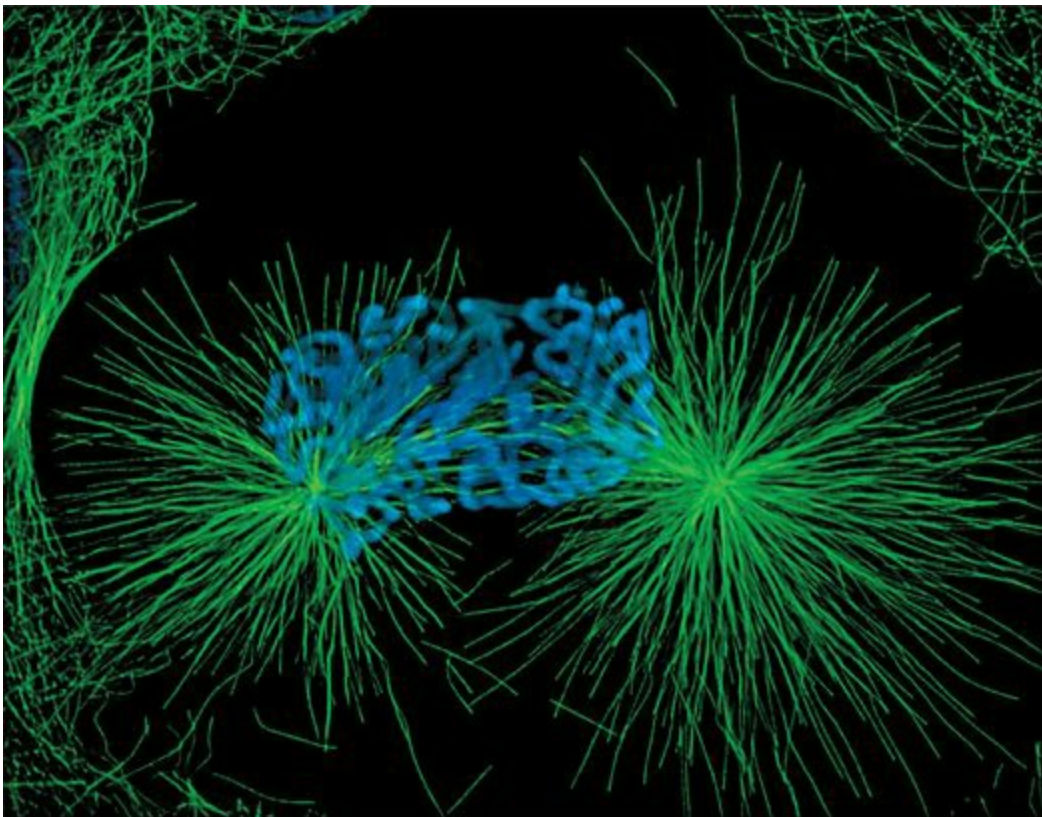


Figura 3-15 Imagem de imunofluorescência de uma célula no estágio de prometáfase da mitose. Note os microtúbulos do fuso (*em verde*) e os cromossomos (*em azul*).

(Cortesia de Alexey Khodjakov, PhD, Research Scientist and Associate Professor, Wadsworth Center, Albany, New York.)

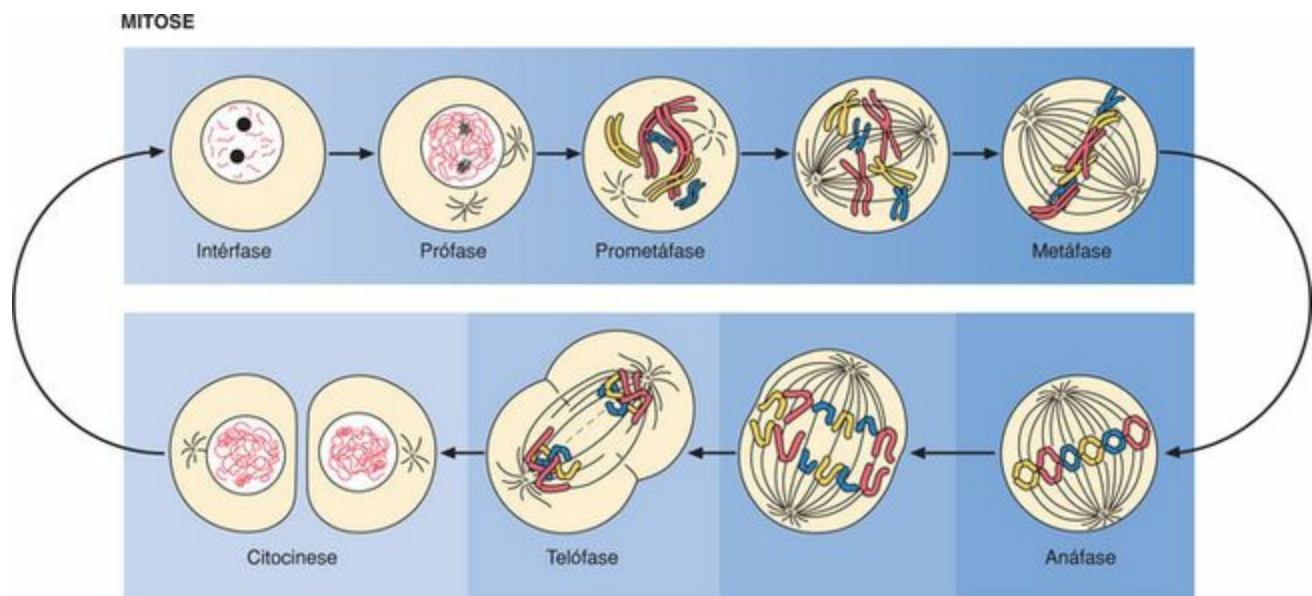


Figura 3-16 Fases da mitose em uma célula contendo um número diplóide ($2n$) de seis cromossomos.

Prófase

Durante a prófase, os cromossomos tornam-se condensados e o nucléolo desaparece.

No início da prófase, os cromossomos estão condensados, e desta maneira são visíveis microscopicamente. Cada cromossoma consiste em duas **cromátides irmãs** paralelas, unidas em um ponto ao longo de seu comprimento, o **centrômero**. Quando os cromossomos se condensam, o nucléolo desaparece. O **centrossoma** também se divide em duas regiões, cada metade contendo um par de **centríolos** e um **centro organizador de microtúbulos (MTOC)**, que se afastam um do outro, migrando para pólos opostos da célula.

De cada MTOC, formam-se os **raios do áster** e as **fibras do fuso**, dando origem ao **aparelho do fuso mitótico**. Acredita-se que os raios do áster (microtúbulos que se irradiam do pólo do fuso) possam auxiliar na orientação do MTOC no pólo da célula. Os microtúbulos que se prendem à região do centrômero do cromossoma são as **fibras de fuso**, as quais auxiliam na migração dos cromossomos em direção ao pólo. Na ausência de centríolos, o material nucleador de microtúbulos encontra-se disperso no citoplasma; deste modo, os raios do áster e as fibras do fuso não se formam de modo adequado e a mitose não ocorre de modo apropriado.

Na região do centrômero de cada cromátide, um novo MTOC, o **cinetócoro**, se desenvolve. As fibras do fuso se ligam ao cinetócoro em preparação para a migração das cromátides e realização da cariocinese.

Prometáfase

A prometáfase começa quando o envoltório nuclear desaparece.

A prometáfase começa com a fosforilação das laminas nucleares, resultando na desintegração e desaparecimento do envoltório nuclear. Durante esta fase, os cromossomos estão distribuídos

aleatoriamente pelo citoplasma. Os microtúbulos que come-çam a se prender aos cinetócoros são conhecidos como **microtúbulos do fuso mitótico**, enquanto os microtúbulos que não se tornam incorporados ao aparelho do fuso são chamados de **microtúbulos polares**. Alguns acreditam que os microtúbulos são responsáveis pela manutenção do espaçamento entre os dois pólos durante o evento mitótico. Os microtúbulos do fuso mitótico auxiliam a migração dos cromossomas, de modo que estes se tornam alinhados com o fuso mitótico.

Metáfase

A metáfase começa quando os cromossomas recém-duplicados alinham-se no equador do fuso mitótico.

Durante a metáfase, os cromossomas começam sua condensação máxima e são alinhados no equador do fuso mitótico (configuração da **placa de metáfase**). Cada cromátide fica paralela ao equador, e os microtúbulos do fuso se prendem ao seu cinetócoro, irradiando-se para o pólo do fuso. As cromátides irmãs devem ser mantidas muito próximas quando o cromossoma se condensa e se alinha no fuso mitótico metafásico. Durante a anáfase, a coesão de proteínas localizadas entre as cromátides desaparece.

Anáfase

Durante a anáfase, as cromátides irmãs separam-se e começam a migrar para pólos opostos da célula, e um sulco de clivagem começa a se desenvolver.

A anáfase começa quando as cromátides irmãs, localizadas no equador da placa da metáfase, são tracionadas, sendo então separadas e começando a sua migração para os pólos opostos do fuso mitótico. O sítio de adesão do fuso/cinetócoro direciona o trajeto, com os braços das cromátides simplesmente acompanhando, sem contribuir para a migração ou para o seu trajeto.

Tem sido sugerido que o movimento observado das cromátides em direção ao pólo na anáfase poderia ser resultado do encurtamento dos microtúbulos devido à despolimerização na extremidade ligada ao cinetócoro. Este fato, juntamente com a recente descoberta de dineína associada ao cinetócoro, pode ser análogo ao transporte de vesículas ao longo dos microtúbulos. Na **anáfase tardia**, um sulco de clivagem começa a se formar na membrana plasmática, indicando a região onde a célula se dividirá durante a citocinese.

Telófase

A telófase, a fase terminal da mitose, é caracterizada pela citocinese, pela reconstrução do núcleo e do envoltório nuclear, pelo desaparecimento dos fusos mitóticos, e pela desespiralização dos cromossomas que reassumem a conformação de cromatina.

Na telófase, cada conjunto de cromossomas chegou ao seu respectivo pólo, as lamínas nucleares são desfosforiladas e o envoltório nuclear é reconstituído. Os cromossomas se desespiralizam e

começam a se organizar em heterocromatina e eucromatina da célula em intérfase. O nucléolo é formado a partir de **regiões organizadoras nucleares** em cada um dos cinco pares de cromossomas.

A **citocinese** é a divisão do citoplasma em duas partes iguais durante a mitose. O sulco de clivagem continua a aprofundar-se até somente ao **corpo mediano**, uma pequena ponte de citoplasma, e os microtúbulos polares restantes conectam as duas células-filhas (Fig. 3-17). Os microtúbulos polares estão envolvidos por um **anel contrátil**, o qual se encontra logo abaixo da membrana plasmática. O anel contrátil é composto por **filamentos de actina** e **de miosina** aderidos à membrana plasmática. A constrição do anel contrátil é seguida pela despolimerização dos microtúbulos restantes do fuso separando as duas células-filhas. Durante a separação das células-filhas e pouco depois em seguida, os elementos do anel contrátil e dos microtúbulos restantes do aparelho mitótico são desestruturados, concluindo a citocinese.

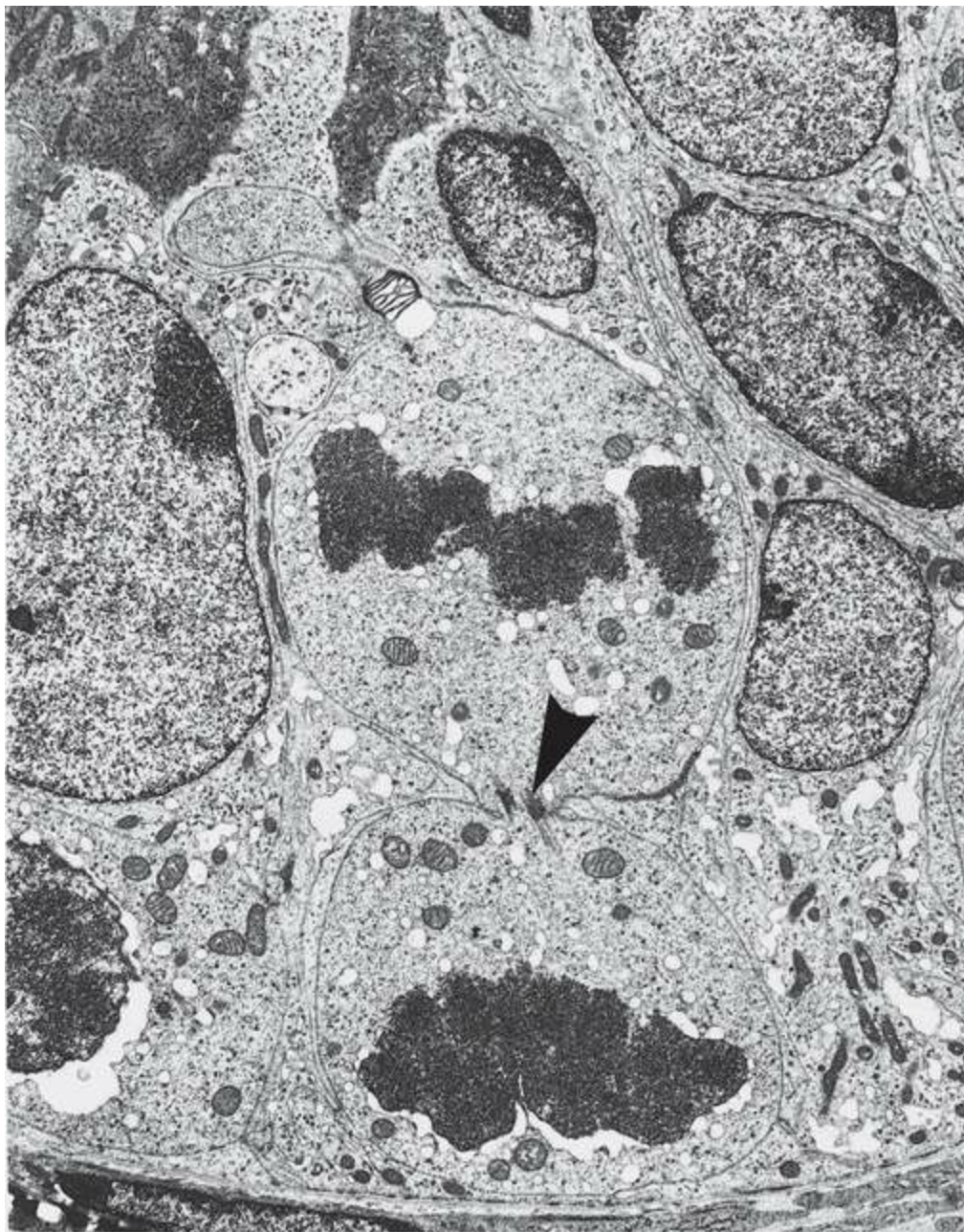


Figura 3-17 Citocinese. Eletromicrografia (8.092×). Uma espermatogônia na fase de telófase tardia mostrando a formação do corpo mediano (*ponta de seta*). Os cromossomas da célula-filha

estão começando a desespiralizar.

(De Miething A: Intercellular bridges between germ cells in the immature golden hamster testis: Evidence for clonal and nonclonal mode of proliferation. Cell Tissue Res 262: 559-567, 1990.)

Cada célula-filha resultante da mitose é idêntica em todos os aspectos, incluindo todo o genoma, e cada célula-filha possui um número diplóide ($2n$) de cromossomas.

CORRELAÇÕES CLÍNICAS

Uma compreensão mais completa da mitose e do ciclo celular tem ajudado enormemente a quimioterapia do câncer, tornando possível o uso de drogas em um momento no qual as células estão em um determinado estágio do ciclo celular. Por exemplo, a **vincristina** e outras drogas similares rompem o fuso mitótico, mantendo a célula em mitose. A **colchicina**, um outro alcalóide vegetal que produz o mesmo efeito, foi usada extensivamente nos estudos de cromossomas individuais e cariotipagem. O **metotrexato**, que inibe a síntese de purinas, e o **5-fluorouracil**, que inibe a síntese de pirimidinas, interrompem o ciclo celular na fase S, impedindo a divisão celular; ambos são agentes quimioterápicos de uso corrente.

Os **oncogenes** são formas mutantes dos genes normais chamados protooncogenes, que codificam proteínas que controlam a divisão celular. Os oncogenes podem resultar de uma infecção viral ou de acidentes genéticos aleatórios. Quando presentes numa célula, os oncogenes dominam os genes sobre os alelos de protooncogenes normais, causando o descontrole da divisão celular e da proliferação. Exemplos de células cancerosas originárias de oncogenes incluem as do **câncer de bexiga** e da **leucemia mielogênica aguda**.

Meiose

Enquanto a mitose é a divisão celular de células somáticas em duas células-filhas idênticas, a meiose é um tipo especial de divisão celular que resulta na formação dos gametas (espermatozóides ou ovócitos), cujo número de cromossomas foi reduzido de diplóide ($2n$) para um número haplóide ($1n$).

A meiose começa na conclusão da intérfase no ciclo celular. Isso gera as células germinativas — os ovócitos e os espermatozóides. Este processo tem dois resultados cruciais:

Redução no número **diplóide ($2n$)** de cromossomas para um número **haplóide ($1n$)**, garantindo que cada gameta carregue a quantidade haplóide de DNA e o número haplóide de cromossomas.

Recombinação dos genes, garantindo variabilidade genética e diversidade do conjunto de genes.

A meiose é dividida em dois eventos separados:

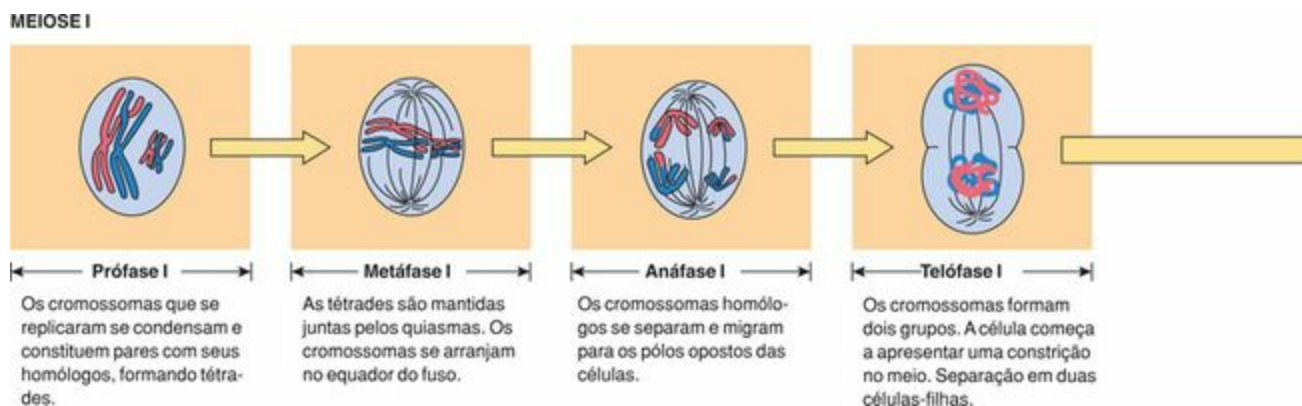
meiose I, ou divisão reducional (primeiro evento). Os pares de cromossomas homólogos se alinham, os membros de cada par se separam e migram para pólos opostos, e a célula se divide; desta maneira, cada célula-filha recebe metade do número de cromossomas (número haplóide).

meiose II, ou divisão equatorial (segundo evento). As duas **cromátides** de cada cromossoma se separam, como na mitose, seguindo-se a migração das cromátides para pólos opostos e a formação das células-filhas. Estes dois eventos produzem quatro células (gametas), cada uma com o número haplóide de cromossomas e o conteúdo haplóide de DNA.

Meiose I

A meiose I (divisão reducional) separa os pares de cromossomas homólogos, reduzindo, desta maneira, o número de diplóide ($2n$) para haplóide ($1n$).

Na gametogênese, quando as células germinativas estão na **fase S** do ciclo celular que precede a meiose, a quantidade de DNA é duplicada para $4n$, mas o número de cromossomas se mantém em $2n$ (46 cromossomas). A meiose I se desenrola como esquematizado na [Figura 3-18](#).



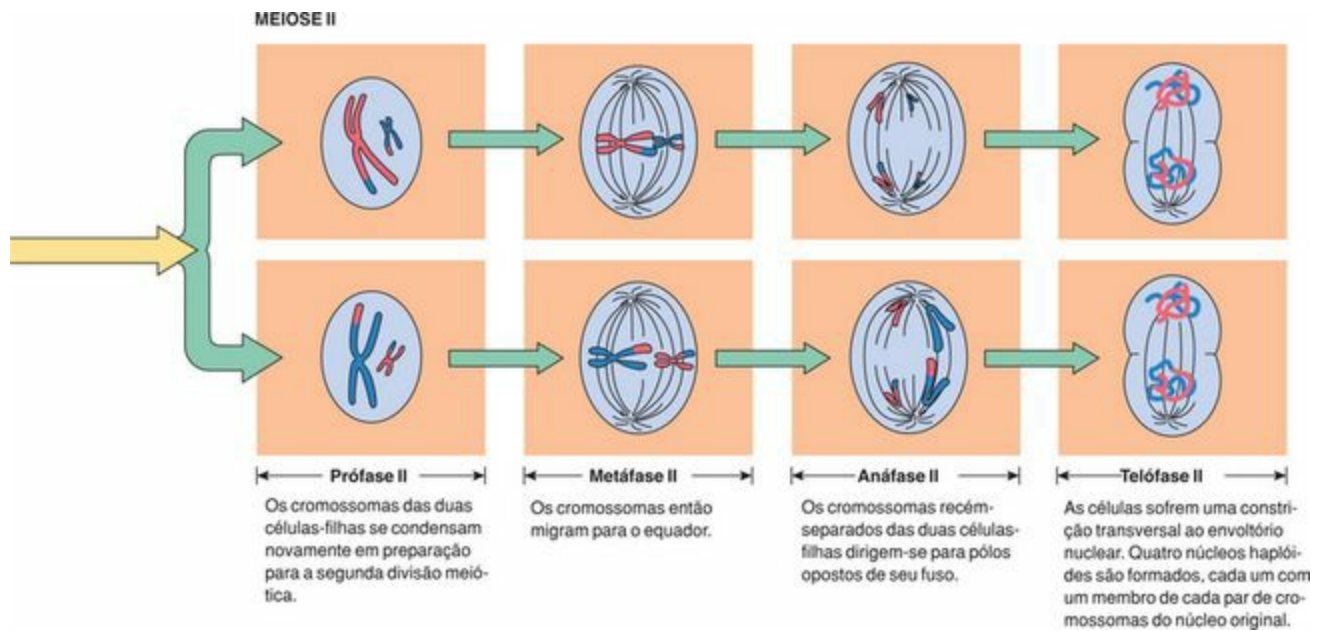


Figura 3-18 Estágios da meiose numa célula idealizada contendo um número diplóide ($2n$) de quatro cromossomas.

Prófase I

A prófase I, o início da meiose, começa após a duplicação do DNA para $4n$ na fase S.

A prófase I da meiose dura muito tempo e é subdividida nas cinco seguintes fases:

Leptóteno. Cromossomas individuais, compostos de duas cromátides unidas pelo centrômero, começam a se condensar, formando longas fitas no núcleo.

Zigóteno. Pares de cromossomas homólogos se aproximam uns dos outros, alinhando-se no local exato (*locus* de gene com *locus* de gene), e estabelecem sinapses (junções entre as cromátides) através do **complexo sinaptonêmico**, formando uma tétrade.

Paquíteno. Os cromossomas continuam a se condensar, tornando-se mais espessos e curtos; **quiasmas** (sítios de *crossing-over*) são formados e trocas aleatórias de material genético ocorrem entre os cromossomas homólogos.

Diplóteno. Os cromossomas continuam a se condensar e então começam a se separar, revelando os quiasmas.

Diacinese. Os cromossomas atingem sua condensação máxima, e o nucléolo e o envoltório nuclear desaparecem, deixando os cromossomas livres no citoplasma.

Metáfase I

A metáfase I é caracterizada pelos pares de cromossomas homólogos, cada um composto por duas cromátides, alinhando-se na placa equatorial do fuso meiótico.

Durante a **metáfase I**, os cromossomas homólogos se alinham aleatoriamente em pares na placa equatorial do fuso, assegurando um subsequente embaralhamento dos cromossomas maternos e paternos. As fibras do fuso ligam-se aos cinetócoros dos cromossomas.

Anáfase I

A anáfase I é evidente quando os pares de cromossomas homólogos começam a se afastar, dando início à sua migração para os pólos opostos da célula.

Na **anáfase I**, os cromossomas homólogos migram afastando-se um do outro, dirigindo-se para pólos opostos. Cada cromossoma ainda é constituído por duas cromátides.

Telófase I

Durante a telófase I, os cromossomas em migração, cada um constituído por duas cromátides, chegam aos pólos opostos.

A **telófase I** é semelhante à telófase da mitose. Os cromossomas chegam aos pólos opostos, os núcleos são reorganizados e a citocinese ocorre, dando origem a duas células-filhas. Cada célula possui 23 cromossomas, o número haplóide ($1n$), mas já que cada cromossoma é composto por duas cromátides, o conteúdo de DNA ainda é diplóide. Cada uma das células-filhas recém-formadas entra na meiose II.

Meiose II

A meiose II (divisão equatorial) ocorre sem a síntese de DNA e passa rapidamente pelas quatro fases e pela citocinese para formar quatro células-filhas, cada uma contendo o número haplóide de cromossomas.

A divisão equatorial não é precedida pela fase S. Ela é muito semelhante à mitose e é subdividida em **prófase II**, **metáfase II**, **anáfase II**, **telófase II** e **citocinese** (Fig. 3-18). Os cromossomas se alinham no equador, os cinetócoros se ligam às fibras do fuso, seguido pela migração das cromátides para pólos opostos, e a citocinese divide cada uma das duas células, resultando no total de quatro células-filhas originadas da célula germinativa diplóide. Cada uma das quatro células-filhas contém um conteúdo haplóide de DNA e um número haplóide de cromossomas.

CORRELAÇÕES CLÍNICAS

Anormalidades no número de cromossomas podem ocorrer durante a meiose. Durante a meiose I, quando os pares de cromossomas homólogos normalmente se separam, pode ocorrer uma **não-disjunção**; assim, uma célula-filha terá um cromossoma a mais de um par homólogo, resultando em 24 cromossomas, enquanto a outra célula-filha terá somente 22 cromossomas. Na fertilização com um gameta normal (contendo 23 cromossomas), o zigoto resultante terá 47 cromossomas (**trissomia**) ou 45 cromossomas (**monossomia**). A não-disjunção ocorre mais freqüentemente com certos cromossomas (*i. e.*, trissomia dos cromossomas 8, 9, 13, 18, 21) que produzem características exclusivas (p. ex., as características da síndrome de Down [trissomia do par 21]).

Diferentemente das células-filhas resultantes da mitose, onde cada uma das quais contém o número diplóide de cromossomas e é cópia idêntica da outra, as quatro células resultantes da meiose contêm o número haplóide de cromossomas e são geneticamente distintas por causa do embaralhamento dos cromossomas e do *crossing-over*. Desta maneira, todo gameta contém seu próprio conteúdo genético exclusivo.

APOPTOSE

As células morrem em consequência de vários fatores, incluindo (1) lesão aguda, (2) acidentes, (3) falta de suprimento vascular, (4) destruição por patógenos ou pelo sistema imunológico e (5) programação genética. Durante a embriogênese, algumas células, tais como aquelas que dariam origem à cauda no embrião humano, são levadas para o processo de morte celular programada. Este processo continua durante a vida adulta para estabelecer um equilíbrio entre a proliferação e a morte celular. Por exemplo, bilhões de células humanas adultas morrem a cada hora dentro da medula óssea e no trato digestivo para equilibrar a proliferação de células nestes tecidos. A morte celular por este meio é denominada **morte celular programada (apoptose)**. Em contraste com a apoptose, durante a necrose as células morrem pela ruptura da célula causada pela lesão, permitindo a exposição do seu conteúdo às células vizinhas e, desta maneira, iniciando uma resposta inflamatória. Como a apoptose tem consequências importantes tanto para a célula envolvida como para o organismo, ela deve ser cuidadosamente regulada, controlada e monitorada.

O processo de apoptose é regulado por um número de genes altamente conservados que codificam para uma família de enzimas conhecidas como **caspases**, que degradam proteínas reguladoras e estruturais no núcleo e no citoplasma. A ativação das caspases é induzida quando algumas citocinas, tais como o **fator de necrose tumoral (TNF)**, liberadas por células sinalizadoras, ligam-se a receptores de TNF da célula-alvo. Estes receptores de TNF são proteínas transmembranares cujo domínio citoplasmático se liga a moléculas adaptadoras às quais as caspases estão ligadas. Tendo o TNF se ligado ao domínio extracelular de seu receptor, o sinal é transduzido e a caspase torna-se ativada. A caspase ativada é liberada e, por sua vez, desencadeia uma cascata de caspases, o que resulta na degradação dos cromossomos, das lamínas nucleares, e das proteínas do citoesqueleto. Finalmente, toda a célula torna-se fragmentada. Os fragmentos celulares são então fagocitados pelos macrófagos. No entanto, estes macrófagos não liberam citocinas que poderiam iniciar uma resposta inflamatória.

Matriz Extracelular

As células de organismos multicelulares se agrupam para formar associações estruturais e funcionais, conhecidas como **tecidos**. Cada um dos quatro tecidos básicos do corpo — os epitélios, os tecidos conjuntivos, os tecidos musculares e o tecido nervoso — possuem características definidas, específicas, que serão detalhadas nos capítulos seguintes. Contudo, todos os tecidos são compostos por **células** e por uma **matriz extracelular (MEC)**, um complexo de macromoléculas não-vivas, produzidas pelas células e exportadas por elas para o meio extracelular.

Alguns tecidos, como os epitélios, formam camadas de células com apenas uma escassa quantidade de MEC. No extremo oposto estão os tecidos conjuntivos compostos principalmente por MEC com um número limitado de células espalhadas pela matriz. As células mantêm suas associações com a MEC formando junções especializadas que as fixam às macromoléculas ao seu redor. Este capítulo explora a natureza da MEC não só quanto aos tecidos onde ela está presente, mas também como ela se relaciona com as células nela contidas. Embora tenha se acreditado inicialmente que a MEC simplesmente formasse os elementos estruturais dos tecidos em que ela estivesse presente, hoje se sabe que ela também pode:

- Modificar a morfologia e as funções das células
- Modular a sobrevivência das células
- Influenciar no desenvolvimento das células
- Regular a migração das células
- Direcionar a atividade mitótica das células
- Formar associações juncionais com as células

A MEC no tecido conjuntivo propriamente dito, o mais difundido dos tecidos conjuntivos no corpo, é constituída de uma **substância fundamental**, semelhante a um gel hidratado, com **fibras** embebidas nela. A substância fundamental resiste a forças de compressão e as fibras resistem a forças de tensão. A água de hidratação ou solvatação permite uma troca rápida de nutrientes e de produtos do metabolismo carregados pelo fluido extracelular à medida que ele vai passando através da substância fundamental (Fig. 4-1).

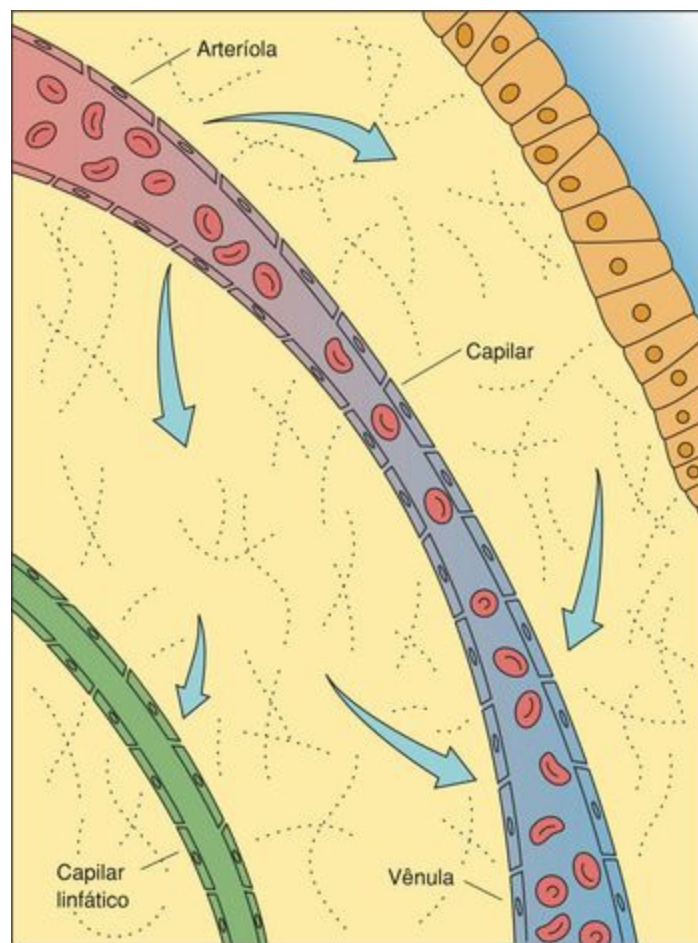


Figura 4-1 Fluxo do líquido (ou fluido) tissular. O fluido (plasma) advindo das extremidades arteriais do leito capilar, sob alta pressão, penetra nos espaços do tecido conjuntivo e passa a ser denominado de fluido extracelular (ou fluido tissular), o qual se infiltra e passa através da substância fundamental. Uma parte, mas não toda, do fluido extracelular retorna ao sistema circulatório sangüíneo pelas extremidades venosas do leito capilar e pelas vênulas, sob baixa pressão. O fluido extracelular que não retornou ao sistema vascular sangüíneo entrará nos capilares do sistema linfático, os quais possuem ainda menor pressão, e que finalmente devolverão este fluído ao sistema vascular sangüíneo.

SUBSTÂNCIA FUNDAMENTAL

A substância fundamental é um material semelhante a um gel amorfo, composto de glicosaminoglicanos, proteoglicanos e glicoproteínas.

As três famílias de macromoléculas que compõem a substância fundamental formam várias interações entre elas, com as fibras e com as células do tecido conjuntivo e do epitélio (Fig. 4-2).

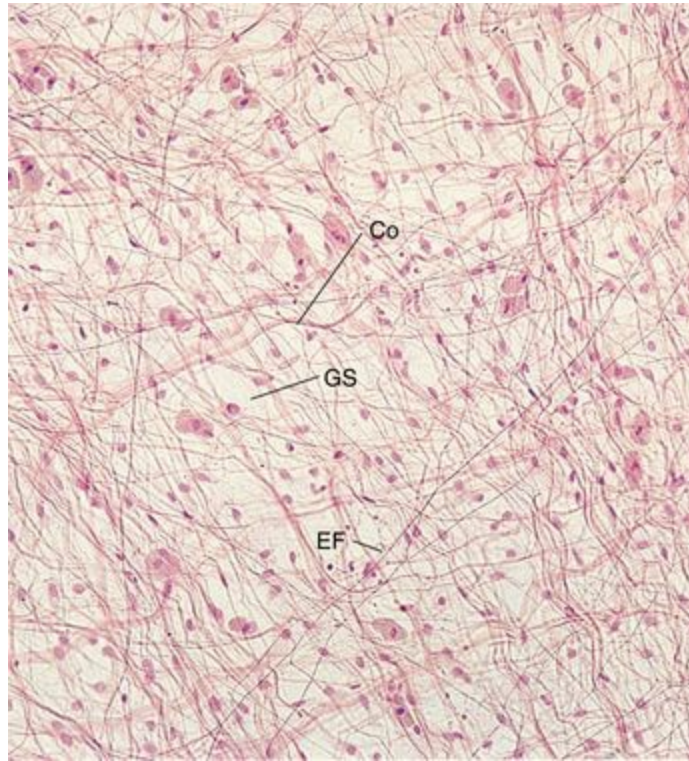


Figura 4-2 Fotomicrografia (132×) do tecido conjuntivo frouxo ou areolar, exibindo células, fibras colágenas (Co), fibras elásticas (EF) e a substância fundamental (GS). Observe que neste tipo de tecido conjuntivo as fibras, apesar de entrelaçadas, apresentam um arranjo relativamente aleatório, o que permite a distensão do tecido em qualquer direção. As células do tecido conjuntivo frouxo são principalmente de três tipos: fibroblastos, macrófagos, e mastócitos. Os extensos espaços extracelulares são ocupados pela substância fundamental, constituída principalmente por glicosaminoglicanos e proteoglicanos; destes últimos, um dos maiores componentes é um agregado de proteoglicanos denominado agregcano, uma macromolécula altamente hidratada.

Glicosaminoglicanos

Os glicosaminoglicanos (GAGs) são longas cadeias polissacarídicas, negativamente carregadas, em forma de bastão, formadas por unidades de dissacarídeos que se repetem e que têm a capacidade de se ligar a grandes quantidades de água.

Os GAGs são longos polissacarídeos não ramificados inflexíveis, compostos por cadeias de unidades dissacarídicas que se repetem. Um dos dissacarídeos é sempre um **açúcar aminado** (*N*-acetilglicosamina ou *N*-acetilgalactosamina); o outro é um **ácido urônico** (idurônico ou glicurônico) (Tabela 4-1). Como o açúcar aminado é geralmente sulfatado e como os ácidos urônicos têm grupamentos carboxila que se projetam deles, eles são negativamente carregados, e, desse modo, atraem cátions como o sódio (Na⁺). Uma alta concentração de sódio na substância fundamental atrai o fluido extracelular, o qual (por hidratar a matriz extracelular) contribui para a resistência às forças de compressão. À medida que essas moléculas ficam muito próximas uma das outras, as suas cargas negativas as repelem entre si, o que resulta em uma textura viscosa, conforme se observa em substâncias com essa propriedade, tais como o muco, o humor vítreo dos olhos e o líquido sinovial.

Tabela 4-1 Tipos de Glicosaminoglicanos (GAGs)

Tipo	Massa Molecular (Da)	Dissacarídeos que se Repetem	Ligação Covalente com Proteínas	Localização no Corpo
Ácido hialurônico	10 ⁷ -10 ⁸	Ácido D-glicurônico-beta-1,3- <i>N</i> -acetil-D-glicosamina	Não	Maioria dos tecidos conjuntivos, fluido sinovial, cartilagem, derme
Queratan-sulfato dos tipos I e II	10.000-30.000	Galactose-beta-1,4- <i>N</i> -acetil-D-glicosamina-6-SO ₄	Sim	Córnea (queratan-sulfato do tipo I); Cartilagem (queratan-sulfato do tipo II)
Heparan-sulfato	15.000-20.000	Ácido D-glicurônico-beta-1,3- <i>N</i> -acetil-galactosamina Ácido L-idurônico- ou SO ₄ -beta-1,3- <i>N</i> -acetil-D-galactosamina	Sim	Vasos sanguíneos, pulmão, lâminas basais
Heparina (90%) (10%)	15.000-20.000	Ácido L-idurônico-beta-1,4-sulfato-D-glucosamina-6-SO ₄ Ácido D-glicurônico-beta-1,4- <i>N</i> -acetilglicosamina-6-SO ₄	Não	Grânulos dos mastócitos, fígado, pulmão, pele
Condroitin-4-sulfato	10.000-30.000	Ácido D-glicurônico-beta-1,3- <i>N</i> -acetilgalactosamina-4-SO ₄	Sim	Cartilagem, tecido ósseo, córnea, vasos sanguíneos
Condroitin-6-sulfato	10.000-30.000	Ácido D-glicurônico-beta-1,3- <i>N</i> -acetilgalactosamina-6-SO ₄	Sim	Cartilagem, geléia de Wharton, vasos
Dermatan sulfato	10.000-30.000	Ácido L-idurônico-alfa-1,3- <i>N</i> -acetilglicosamina-4-SO ₄	Sim	Valvas cardíacas, pele, vasos sanguíneos

Com exceção de um, todos os principais GAGs da matriz extracelular são sulfatados, cada um consistindo em, no mínimo, 300 unidades dissacarídicas repetidas ([Tabela 4-1](#)). Os GAGs sulfatados incluem o queratan-sulfato, o heparan-sulfato, a heparina, o condroitin-4-sulfato, o condroitin-6-sulfato (estes últimos também caracterizados como sulfatos de condroitin tipos 4 e 6, respectivamente) e o dermatan-sulfato. Esses GAGs estão geralmente ligados covalentemente a moléculas protéicas para formar os proteoglicanos. O único GAG não-sulfatado é o **ácido hialurônico** (ou **hialuronato**), o qual pode ter até 10.000 unidades dissacarídicas repetidas. Ele é uma macromolécula muito grande que não forma ligações covalentes com proteínas (-embora proteoglicanos liguem-se nela através de proteínas de ligação).

Note que todos os GAGs são sintetizados no interior do aparelho de Golgi por enzimas residentes — exceto o ácido hialurônico, que é sintetizado como um livre polímero linear na face citoplasmática da membrana plasmática por hialuronato-sintetases. Estas enzimas são proteínas integrais da membrana que não somente catalisam a polimerização, mas também facilitam a transferência das macromoléculas recém-formadas para a MEC. Foi sugerido que esta macromolécula também tem funções intracelulares. Algumas das moléculas de ácido hialurônico recém-liberadas são endocitadas por algumas células, especificamente durante o ciclo celular, onde desempenham um papel na manutenção dos espaços e modulam as atividades dos microtúbulos durante os estágios de metáfase e anáfase na mitose, facilitando assim os movimentos dos cromossomas. Outras funções intracelulares podem envolver a modulação do tráfego intracelular e a influência em quinases intracitoplasmáticas e intranucleares específicas.

Proteoglicanos

Os proteoglicanos constituem uma família de macromoléculas; cada um é composto por uma proteína central à qual glicosaminoglicanos se ligam covalentemente.

Quando os GAGs sulfatados formam ligações covalentes com uma proteína central, elas formam uma família de macromoléculas conhecidas por proteoglicanos, muitos dos quais ocupando vastos espaços (domínios). Estas grandes estruturas se assemelham a escovas de lavar garrafas, com a proteína central no lugar da haste central e os GAGs sulfatados se projetando a partir de sua superfície em todas as direções, como as cerdas da escova (Fig. 4-3).

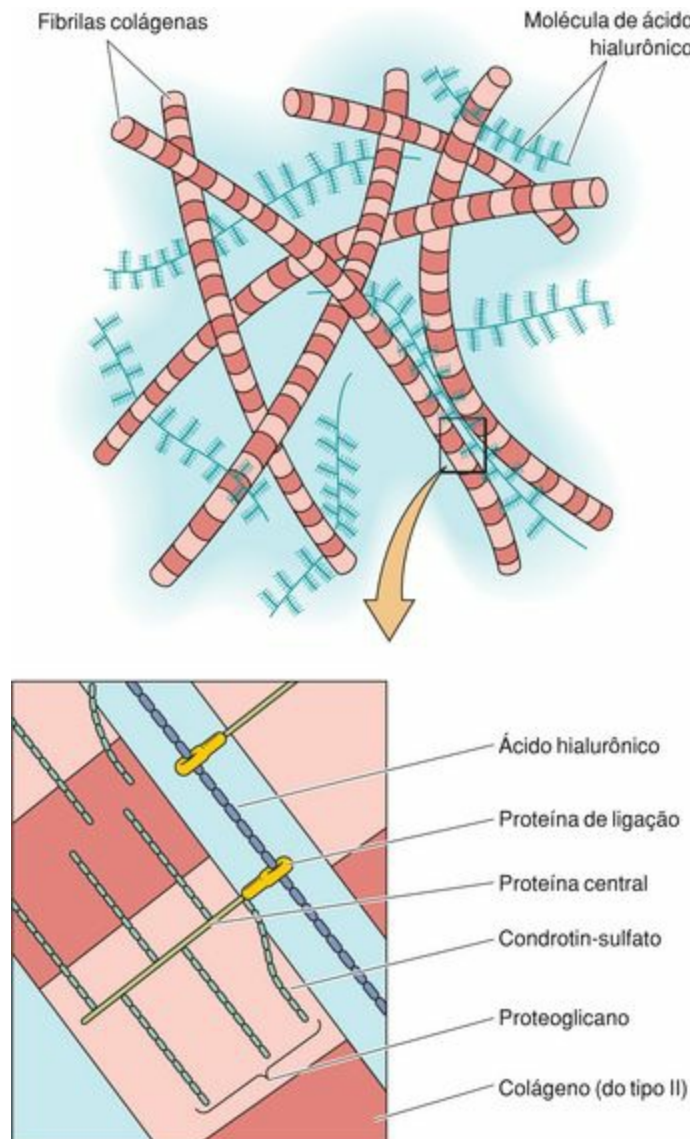


Figura 4-3 A associação das moléculas de proteoglicano com fibras colágenas. O *destaque* mostra em maior aumento a molécula de proteoglicano, indicando a proteína central da molécula do proteoglicano à qual estão ligados os glicosaminoglicanos. A proteína central está ligada ao ácido hialurônico por uma proteína de ligação.

(Adaptado de Fawcett DW: Bloom and Fawcett's A textbook of Histology, 11th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1986.)

Os proteoglicanos são de tamanhos variados, desde cerca de 50.000 Da (como a decorina e o

betaglicano) até quase três milhões de Da (no caso do agrecano). As proteínas centrais dos proteoglicanos são sintetizadas no retículo endoplasmático granular (REG); em seguida, elas são transportadas para o aparelho de Golgi, onde enzimas residentes ligam tetrassacarídeos covalentemente às suas cadeias laterais de serina; o GAG é então montado pela adição dos açúcares, um de cada vez. A sulfatação, catalisada por sulfotransferases, e a epimerização (rearranjo dos vários grupos em torno dos átomos de carbono nas unidades de açúcar) também ocorrem no aparelho de Golgi.

Muitos dos proteoglicanos, especialmente o **agrecano**, uma macromolécula encontrada na cartilagem e no tecido conjuntivo propriamente dito, se ligam ao ácido hialurônico (Fig. 4-3). O modo de ligação envolve uma interação iônica não-covalente entre os grupamentos de açúcares do ácido hialurônico e a proteína central da molécula de proteoglicano. A conexão é realizada por pequenas **proteínas de ligação** que formam pontes entre a proteína central do agrecano e os grupamentos de açúcares do ácido hialurônico. Como o ácido hialurônico pode chegar a 20 µm de comprimento, o resultado dessa associação é um composto de agrecano que ocupa um volume muito grande e pode ter uma massa molecular tão grande como várias centenas de milhões de Da. Esta imensa molécula é responsável pelo estado gel da MEC e atua como uma barreira à difusão rápida de depósitos aquosos, como quando se observa o lento desaparecimento de uma bolha de água após sua injeção subdérmica.

CORRELAÇÕES CLÍNICAS

Muitas bactérias patogênicas, como o *Staphylococcus aureus*, secretam **hialuronidase**, uma enzima que cliva o ácido hialurônico em numerosos pequenos fragmentos, convertendo assim o estado gel da MEC em um estado sol. A consequência dessa reação permite uma rápida disseminação das bactérias através desses espaços do tecido conjuntivo.

Funções dos Proteoglicanos

Os proteoglicanos possuem numerosas funções. Como ocupam um grande volume, eles resistem a forças de compressão e retardam o movimento de microrganismos e de células metastáticas; entretanto, do mesmo modo, eles facilitam a locomoção celular normal por permitir que células migratórias se movimentem no volume ocupado por estas moléculas hidratadas. Além disso, em associação com a lâmina basal, eles formam filtros moleculares com poros de diferentes tamanhos e distribuições de carga que seletivamente separam e retardam macromoléculas que passam através deles.

Os proteoglicanos também possuem sítios de ligação para algumas moléculas de sinalização, como o fator de crescimento transformante β (TGF- β). Pela ligação com estas moléculas de sinalização, os proteoglicanos podem tanto impedir sua função pela prevenção de que a molécula alcance seu destino final ou intensificar a sua função através do aumento da sua concentração em determinado local. Alguns proteoglicanos, como as decorinas, são essenciais para a formação das fibras colágenas; camundongos com mutação que não podem produzir decorina ou sintetizam

decorinas defeituosas, possuem a pele com reduzida capacidade de resistência a tensões.

Alguns proteoglicanos, como os **sindecanos**, em vez de estarem relacionados à MEC, permanecem ligados à membrana plasmática. As proteínas centrais dos sindecanos atuam como proteínas transmembranares e estão ligadas aos filamentos de actina do citoesqueleto. Suas porções extracelulares se ligam a componentes da MEC, permitindo assim que a célula fique aderida a componentes macromoleculares da matriz. Além disso, sindecanos de fibroblastos funcionam como co-receptores, pois se ligam ao fator de crescimento de fibroblastos e o apresentam para receptores do fator de crescimento de fibroblastos na sua vizinhança.

Glicoproteínas

As glicoproteínas adesivas às células têm sítios de ligação para vários componentes da MEC e também para moléculas de integrina da membrana plasmática, o que facilita a fixação das células à MEC.

A habilidade das células em aderir a componentes da MEC é mediada em grande parte por glicoproteínas adesivas às células. Essas grandes macromoléculas têm vários domínios, e pelo menos um deles geralmente se liga a proteínas na superfície das células chamadas **integrinas**, uma para fibras colágenas e uma para proteoglicanos. Desta maneira, as glicoproteínas adesivas firmam os vários componentes dos tecidos uns aos outros. Os principais tipos de glicoproteínas são fibronectina, laminina, entactina, tenascina, condronectina e osteonectina.

A **fibronectina** é um grande dímero composto por duas subunidades polipeptídicas similares, cada uma com cerca de 220.000 Da, ligadas entre si através de suas extremidades carbóxi por ligações dissulfeto. Cada braço desta macromolécula em formato de V tem sítios de ligação para vários componentes extracelulares (p. ex., colágeno, heparina, heparansulfato e ácido hialurônico) e para integrinas na membrana plasmática. A região da fibronectina que é específica para adesão à membrana plasmática tem uma sequência de três resíduos formada por arginina, glicina e aspartato, referida como **sequência RGD**. Esta sequência de aminoácidos é característica do sítio de ligação para integrinas em muitas das glicoproteínas adesivas. A fibronectina é produzida principalmente por células do tecido conjuntivo conhecidas como **fibroblastos**. Componentes de actina do citoesqueleto dessas células e suas miosinas associadas interagem, promovendo tensão sobre suas membranas plasmáticas. As moléculas de integrina retransmitem essas forças de tensão para as moléculas de fibronectina recém-exocitadas, esticando-as o suficiente para exibirem os sítios de ligação ocultos que permitem às fibronectinas se ligar umas às outras, formando assim a matriz de fibronectina.

A fibronectina está também presente no sangue como **fibronectina plasmática**, onde ela facilita a cicatrização de feridas, fagocitose e coagulação. A fibronectina pode se ligar temporariamente à membrana plasmática como **fibronectina de superfície celular**. A fibronectina indica vias de migração para células embrionárias, de modo que as células em migração do organismo em desenvolvimento possam alcançar seu destino.

A **laminina** é uma glicoproteína muito grande (950.000 Da), composta por três grandes cadeias polipeptídicas: A, B1 e B2. As cadeias B se enrolam em torno da cadeia A, formando uma estrutura em forma de crucifixo com um braço longo e dois braços curtos. As três cadeias são mantidas nesta posição por meio de ligações dissulfeto. A localização da laminina é restrita quase que exclusivamente às lâminas basais; conseqüentemente, esta glicoproteína tem sítios de ligação para o heparan-sulfato, para o colágeno do tipo IV, para a entactina e para receptores específicos na membrana plasmática.

A glicoproteína sulfatada **entactina** (também conhecida como **nidogênio**) ligase à molécula de laminina no local onde os três braços curtos daquela molécula se encontram uns com os outros. A entactina também se liga ao colágeno do tipo IV, facilitando assim a ligação da laminina com a trama

de colágeno.

A **tenascina** é uma grande glicoproteína composta de cadeias polipeptídicas mantidas unidas por pontes dissulfeto. Esta macromolécula, que se assemelha a um inseto com seis pernas projetadas radialmente de um corpo central, possui sítios de ligação para os proteoglicanos transmembranares do tipo sindecanos e para a fibronectina. A distribuição da tenascina é geralmente limitada ao tecido embrionário, onde ela define vias de migração para determinadas células.

A **condronectina** e a **osteonectina** são semelhantes à fibronectina. A primeira tem sítios de ligação para o colágeno do tipo II, sulfatos de condroitina, ácido hialurônico e integrinas de condroblastos e condrócitos. A onteonectina possui domínios para o colágeno do tipo I, proteoglicanos e integrinas de osteoblastos e osteócitos. Além disso, ela facilita a ligação dos cristais de hidroxiapatita de cálcio com o colágeno do tipo I no tecido ósseo.

FIBRAS

As fibras de colágeno e de elastina, as duas principais proteínas fibrosas do tecido conjuntivo, têm distintas propriedades bioquímicas e mecânicas como consequência de suas características estruturais.

As fibras da MEC proporcionam resistência a forças de tensão e elasticidade ao tecido. Os histologistas clássicos descreveram três tipos de fibras com base na sua morfologia e reação com colorações histológicas: **colágenas**, **reticulares** e **elásticas** (Fig. 4-2). Embora hoje se saiba que as fibras reticulares sejam um tipo de fibra colágena, muitos histologistas usam o termo *fibras reticulares* não só por razões históricas mas também por conveniência, na descrição dos órgãos que possuem grandes quantidades deste tipo específico de colágeno.

Fibras Colágenas: Estrutura e Função

As fibras colágenas são compostas de subunidades de tropocolágeno polimerizadas linearmente; as seqüências de aminoácidos das cadeias α das moléculas de colágeno permitem a classificação dos arranjos supramoleculares de pelo menos 20 tipos diferentes. Desta forma, existem três categorias de colágenos: que formam fibrilas (colágenos fibrilares), associados às fibrilas (colágenos associados) e que formam redes (formadores de rede); além disso, também existem proteínas semelhantes ao colágeno que formam uma categoria adicional.

A capacidade da MEC em resistir a forças de compressão é devida à presença de uma matriz hidratada formada por GAGs e proteoglicanos. A resistência às forças de tensão ocorre graças às fibras resistentes e inelásticas formadas por proteínas caracterizadas como colágeno. Esta família de proteínas é muito abundante, constituindo cerca de 20% a 25% de todas as proteínas do corpo. Os colágenos são classificados em três categorias: colágenos formadores de fibrilas (colágenos fibrilares), colágenos associados às fibrilas, e colágenos formadores de redes.

Uma categoria adicional, de proteínas semelhantes ao colágeno, também é reconhecida.

Os **colágenos fibrilares**, como o nome da categoria indica, são moléculas que se polimerizam linearmente, formando delgadas estruturas submicroscópicas denominadas **fibrilas colágenas**, visíveis apenas à microscopia eletrônica; a reunião destas, em disposição paralela umas às outras, por sua vez, dá origem a **fibras**, visíveis à microscopia óptica. O representante mais abundante desta categoria no organismo é o colágeno do tipo I, cujas espessas fibras são flexíveis (Fig. 4-4) e cuja resistência a forças de tensão é maior do que a do aço puro, de diâmetro comparável. Tais fibras de colágeno do tipo I são genericamente denominadas de **fibras colágenas** propriamente ditas. Grandes agrupamentos ou feixes de fibras colágenas aparecem esbranquiçados nos tecidos vivos; por isso, as fibras colágenas são também denominadas *de fibras brancas*. As fibras colágenas (formadas pelo colágeno do tipo I) do tecido conjuntivo possuem, geralmente, menos do que 10 μm de diâmetro e não apresentam cor quando não-coradas. Quando coradas com a hematoxilina e eosina, elas aparecem como feixes de fibras longas, onduladas e rosadas.

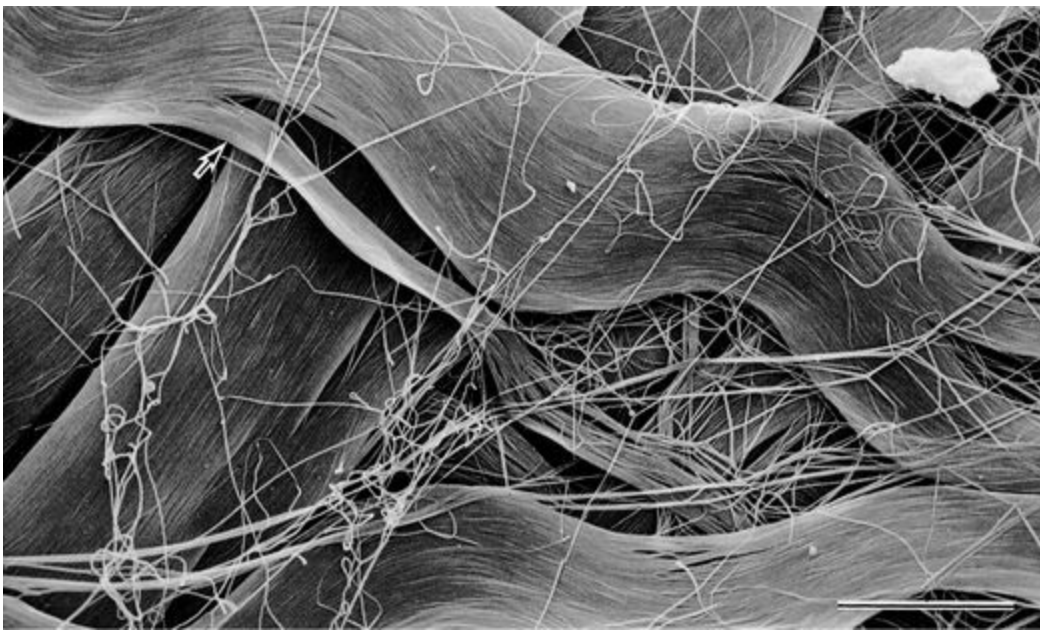


Figura 4-4 Eletromicrografia de varredura de feixes de fibras de colágeno do epineuro do nervo ciático de rato (2.034×). Note que os espessos feixes de fibras colágenas estão entrelaçados e dispostos de uma maneira quase aleatória. Observe que os feixes também se dividem (*seta*) em feixes menores (ou feixes mais finos que coalescem para formar feixes mais espessos). Além disso, cada um dos espessos feixes é composto de numerosas fibrilas delgadas que estão dispostas paralelamente em cada feixe.

(De Ushiki T, Ide C: Three-dimensional organization of the collagen fibrils in the rat sciatic nerve as revealed by transmission and scanning electron microscopy. Cell Tissue Res 260:175-184, 1990.)

Eletromicrografias de fibras colágenas coradas com metais pesados mostram suas fibrilas com estriações transversais, a intervalos regulares de 67 nm, um aspecto característico das fibrilas colágenas. Portanto, estas fibras são formadas de agregados paralelos de fibrilas muito delgadas, com 10 a 300 nm de diâmetro e muitos micrômetros em comprimento (Fig. 4-5). As fibrilas, por sua vez, são formadas por um arranjo altamente regular de subunidades ainda menores, as **moléculas de tropocolágeno** (nome dado às moléculas de **colágeno** prontas para se polimerizar), cada uma com 280 nm de comprimento e 1,5 nm de diâmetro. As moléculas de tropocolágeno, individualmente, são constituídas de três cadeias polipeptídicas, chamadas **cadeias α** , enoveladas umas às outras em uma configuração de tripla hélice.

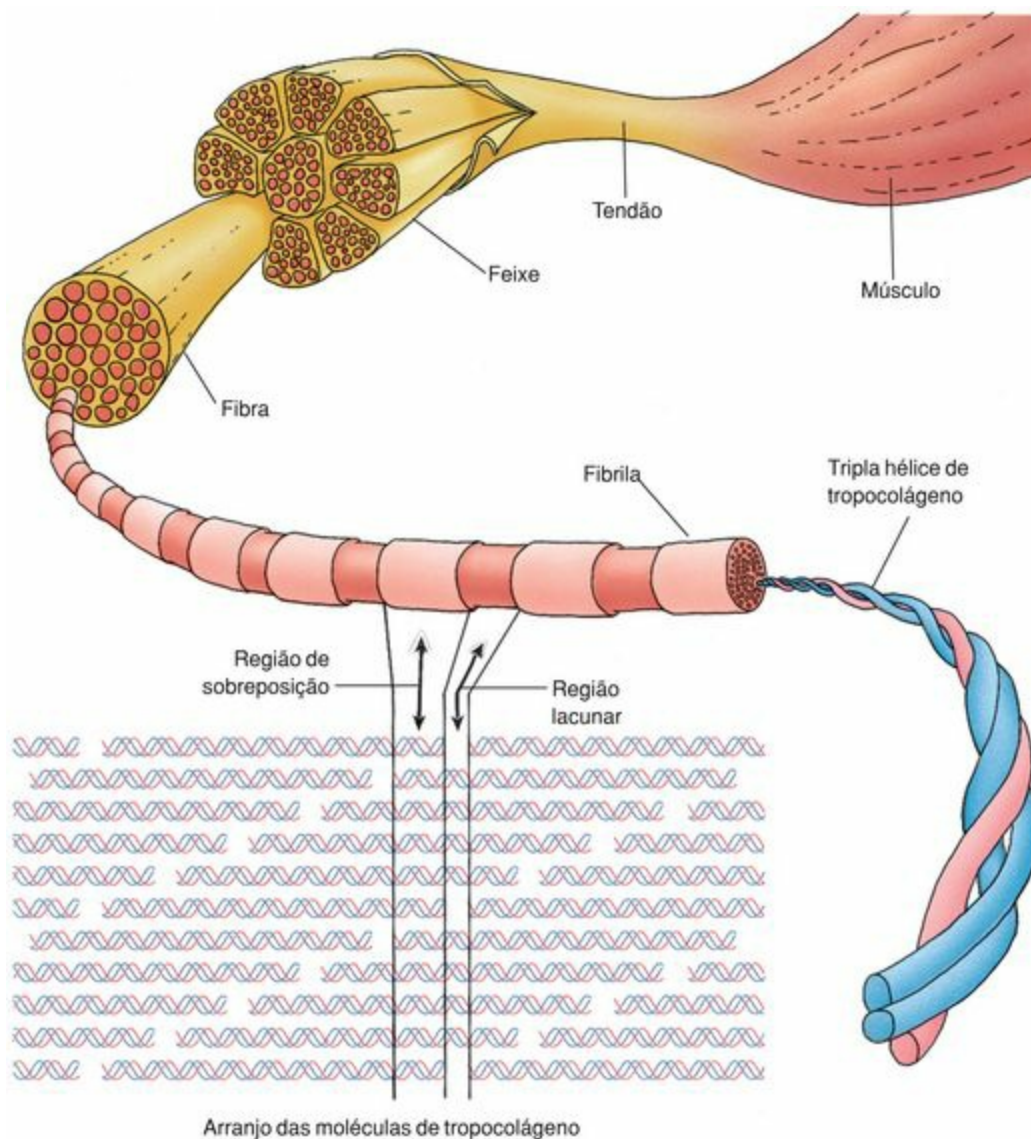


Figura 4-5 Componentes de uma fibra colágena. O arranjo ordenado das moléculas de tropocolágeno origina as regiões de lacunas e de sobreposição, responsáveis pelas estriações de 67 nm nas fibrilas de colágeno tipo I. A *região lacunar* corresponde à área entre a cabeça de uma molécula e a cauda da seguinte. A *região de sobreposição* é a maior parte das moléculas de tropocolágeno se sobrepõe à cauda de outras em fileiras suprajacentes ou subjacentes. Quando vista em três dimensões, a região de sobreposição coincide com numerosas outras regiões de sobreposição, e as regiões lacunares coincidem com várias outras regiões lacunares. Os metais pesados que são usados em microscopia eletrônica precipitam nas regiões lacunares, tornando-as visíveis como estriações transversais de 67 nm. O colágeno tipo I é formado por duas cadeias idênticas $\alpha 1(I)$ (azul) e uma cadeia $\alpha 2(I)$ (rosa).

Cada cadeia α possui cerca de 1.000 resíduos de aminoácidos. Cada terceiro aminoácido é uma glicina, e a maioria dos aminoácidos restantes é representada por prolina, hidroxiprolina e hidroxilisina. Acredita-se que a glicina, por causa do seu pequeno tamanho, permita a associação íntima das três cadeias; pontes de hidrogênio entre as hidroxiprolinas mantêm as três cadeias α unidas; e a hidroxilisina permite a formação de fibrilas pela ligação de moléculas de colágeno umas às outras.

CORRELAÇÕES CLÍNICAS

Ao final de uma cirurgia, as bordas da pele são cuidadosamente suturadas; normalmente, uma semana depois as suturas são retiradas. A força tênsil da derme neste local é somente cerca de 10% da pele normal. Dentro das próximas 4 semanas, a força de tensão sobe para cerca de 80% do normal, mas, em muitos casos, nunca alcança os 100%. A fragilidade inicial é atribuída à formação do colágeno tipo III, formado durante o reparo tecidual inicial, enquanto o posterior aumento da força tênsil é devido à maturação da cicatriz, quando o colágeno tipo III é substituído pelo colágeno tipo I.

Alguns indivíduos, especialmente negros, têm predisposição a um acúmulo excessivo de colágeno durante a cicatrização de uma ferida. Nestes pacientes, a cicatriz cresce formando uma elevação conhecida como **quelóide**.

Embora pelo menos 20 tipos diferentes de colágenos sejam conhecidos, dependendo da sequência de aminoácidos de suas cadeias α , somente 10 deles são destacados neste livro. Cada cadeia α é codificada por um ácido ribonucléico mensageiro distinto (RNAm). Estes diferentes tipos de colágenos estão localizados em regiões específicas do corpo, onde desempenham várias funções (Tabela 4-2, Fig. 4-6).

Tabela 4-2 Principais Tipos e Características de Colágenos

Tipo Molecular	Fórmula Molecular	Células que o Sintetizam	Função	Localização no Corpo
I (fibrilar); mais comum de todos os colágenos	$[\alpha 1(I)]_2\alpha 2(I)$	Fibroblastos, osteoblastos, odontoblastos, cementoblastos	Resistência a tensões	Derme, tendões, ligamentos, cápsulas de órgãos, ossos, dentina e cimento
II (fibrilar)	$[\alpha 1(II)]_3$	Condroblastos e condrócitos	Resistência a pressões	Cartilagem hialina, cartilagem elástica
III (fibrilar), constituinte das fibras reticulares. Altamente glicosilado.	$[\alpha 1(III)]_3$	Fibroblastos, células reticulares, células musculares lisas, hepatócitos	Forma a trama estrutural em órgãos linfóides (baço, linfonodos) em glândulas endócrinas, no fígado, no músculo liso, no tecido adiposo	Órgãos linfóides, (baço e linfonodos), medula óssea, fígado, sistema cardiovascular, pulmão, pele
IV (formador de rede; afibrilar); não exibe periodicidade de 67 nm e as cadeias α retêm os pró-peptídeos	$[\alpha 1(IV)]_2\alpha 2(IV)$	Células epiteliais, células musculares, células de Schwann	Forma a trama da lâmina densa das lâminas basais para fornecer suporte e filtração	Lâminas basais
V (fibrilar)	$[\alpha 1(V)]_2\alpha 2(V)$	Fibroblastos, células mesenquimais	Associado ao colágeno do tipo I; também presente na substância fundamental da placenta	Derme, tendões, ligamentos, cápsulas de órgãos, ossos, cimento, placenta
VII (formador de rede); forma dímeros que se reúnem para formar as fibrilas de ancoragem	$[\alpha 1(VII)]_3$	Células epidérmicas	Forma as fibrilas de ancoragem que unem a lâmina densa à lâmina reticular subjacente	Junção dermoepidérmica e junções entre epitélios estratificados pavimentosos e o tecido conjuntivo na mucosa oral
IX (associado a fibrilas); adere a superfície das fibras de colágeno do tipo II	$[\alpha 1(IX)\alpha 2(IX)\alpha 3(IX)]$	Condroblastos e condrócitos	Associado às fibras de colágeno do tipo II	Cartilagem
XII (associado a fibrilas); adere a superfície das fibras de colágeno do tipo I	$[\alpha 1(XII)]_3$	Fibroblastos	Associado a fibras de colágeno do tipo I	Tendões, ligamentos e aponeuroses
XVII (proteína semelhante ao colágeno); uma proteína transmembranar, conhecida inicialmente com antígeno do penfigóide bolhoso	$[\alpha 1(XVII)]_3$	Células epiteliais	?	Hemidesmossomas
XVIII (proteína semelhante ao colágeno); a clivagem de sua extremidade carboxi forma a endostatina e um inibidor da angiogênese	$[\alpha 1(XVIII)]_3$	Células endoteliais	?	Lâmina basal de células endoteliais

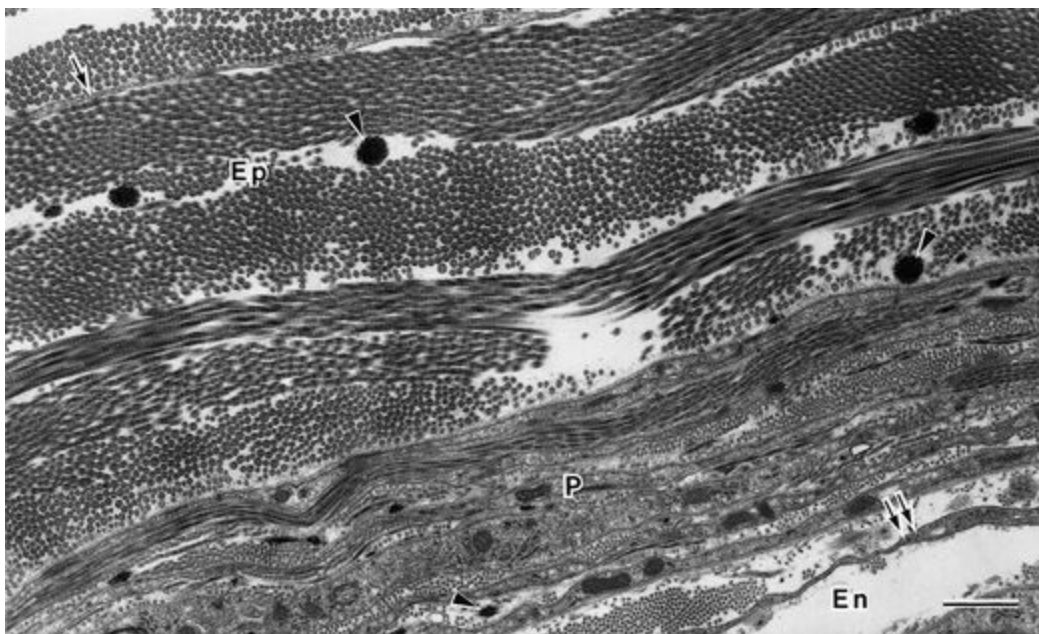


Figura 4-6 Eletromicrografia (22.463×) de fibrilas colágenas do epineuro do nervo ciático de rato. Ep, epineuro; En, endoneuro; P, perineuro.

(De Ushiki T, Ide C: *Three-dimensional organization of the collagen fibrils in the rat sciatic nerve as revealed by transmission and scanning electron microscopy*. *Cell Tissue Res* 260:175-184, 1990.)

Síntese de Colágeno

A síntese de colágeno ocorre no retículo endoplasmático granular como cadeias individuais de pré-pró-colágeno (cadeias α).

A síntese de colágeno ocorre no REG, como cadeias isoladas de **pré-pró-colágeno** (Fig. 4-7), que são cadeias α que possuem seqüências adicionais de aminoácidos, conhecidas como **pró-peptídeos (ou peptídeos terminais ou de registro)**, nas extremidades amino e carboxila. A molécula de pré-pró-colágeno, à medida que vai sendo sintetizada, entra na cisterna do REG, onde é modificada. Inicialmente, a seqüência sinal que direciona a molécula do citoplasma para o REG é removida; em seguida, alguns resíduos de prolina e lisina são hidroxilados (pelas enzimas peptidil-prolina-hidroxilase e peptidil-lisina-hidroxilase) num processo chamado de modificação pós-traducional para formar a hidroxiprolina e a hidroxilisina, respectivamente. Subseqüentemente, algumas hidroxilisinas selecionadas são glicosiladas pela adição de glicose e galactose.

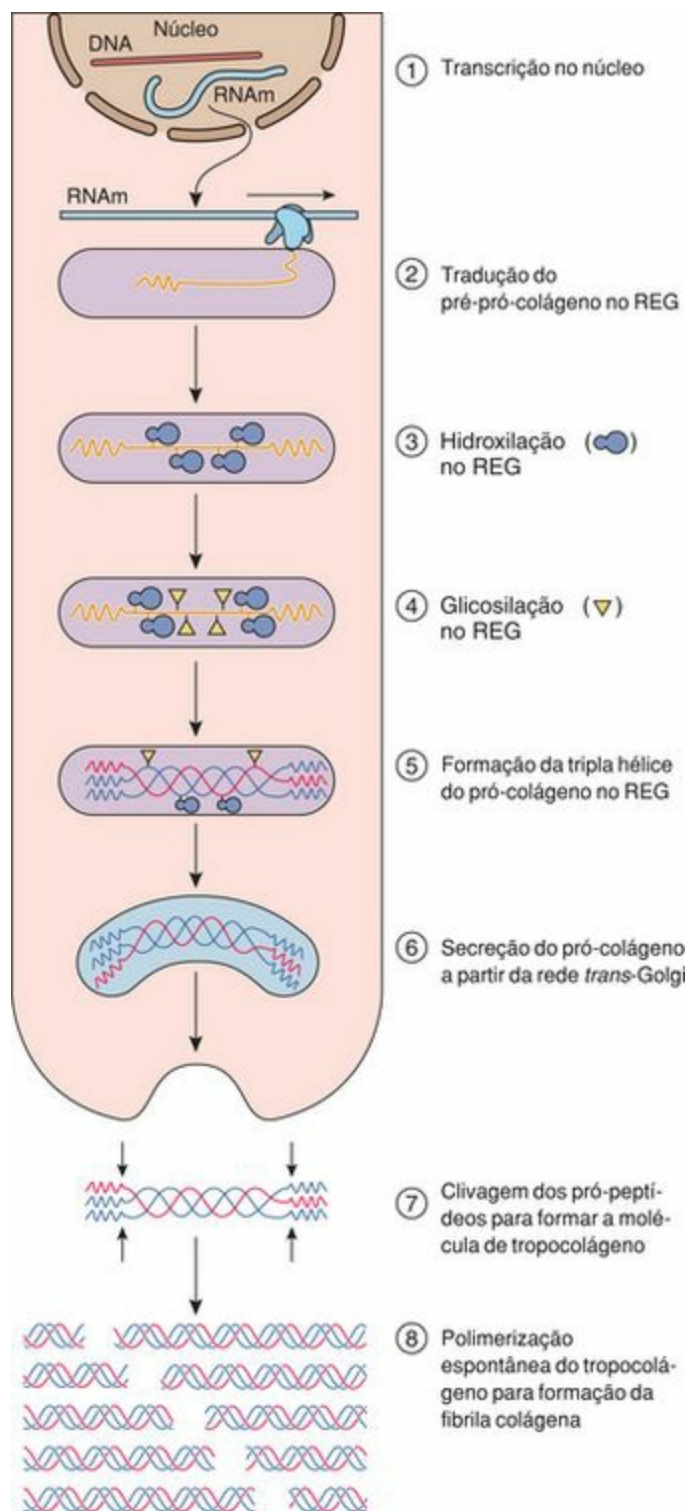


Figura 4-7 Seqüência de eventos durante a síntese de colágeno do tipo I. O RNA mensageiro (RNAm) deixa o núcleo e se liga a subunidades menores e maiores de ribossomas. À medida em que a tradução se inicia, o complexo de polissomos migra para a superfície do retículo endoplasmático granular(REG), e as cadeias alfa nascentes entram no lúmen do REG. No interior do lúmen, alguns resíduos de prolina e de lisina nas cadeias α são hidroxilados, e a molécula de pré-pró-colágeno é glicosilada. Três cadeias α são entrelaçadas e formam uma configuração helicoidal — a tripla hélice do pró-colágeno. O pró-colágeno é transferido para o complexo de Golgi onde ocorrem modificações subseqüentes. Na rede *trans-Golgi* do complexo de Golgi, o pró-colágeno é acondicionado em vesículas revestidas por clatrina, e o pró-colágeno é exocitado. Assim que o pró-colágeno sai da célula, uma enzima ligada à membrana, chamada pró-colágeno-peptidase, cliva os pró-peptídeos de ambas as extremidades carbóxi e amino do pró-colágeno,

transformando-o na molécula de tropocolágeno. Estas moléculas recém-formadas se polimerizam espontaneamente, formando as fibrilas colágenas.

Três moléculas de pré-pró-colágeno se alinham umas às outras e se entrelaçam formando uma configuração firmemente helicoidal, conhecida como **molécula de pró-colágeno**. Acredita-se que a precisão deste alinhamento seja orientada pelos pró-peptídeos. Como estes pró-peptídeos não se enrolam uns com os outros, a molécula de pró-colágeno se assemelha a uma corda arrebitada, com as extremidades desfiadas. Os pró-peptídeos possuem, aparentemente, a função adicional de manter as moléculas de pró-colágeno solúveis, evitando, assim, sua agregação espontânea em fibrilas colágenas no interior da célula.

As moléculas de pró-colágeno abandonam o REG através das vesículas de transferência que as transportam para o aparelho de Golgi, onde elas são posteriormente modificadas pela adição de oligossacarídeos. As moléculas de pró-colágeno modificadas são acondicionadas na rede *trans-Golgi* em grânulos de secreção e são imediatamente exportadas da célula.

Assim que o pró-colágeno entra no meio extracelular, enzimas proteolíticas, chamadas de **pró-colágeno peptidases**, clivam os pró-peptídeos (removendo uma porção das extremidades desfiadas) das extremidades amino e carbóxi (Fig. 4-7). A molécula recém-formada é menor (280 nm de comprimento) e é conhecida como **molécula de tropocolágeno (colágeno)**. As moléculas de tropocolágeno se agregam espontaneamente (Fig. 4-7), ou seja, elas se polimerizam em um sentido específico, numa direção cabeça-cauda (*i. e.*, a extremidade da “cabeça” de uma molécula com a “cauda” de uma molécula seguinte e assim por diante), num arranjo regularmente alternado, formando fibrilas que apresentam um bandejamento com estriações a cada 67 nm, típicas dos colágenos tipos I, II, III e V (Fig. 4-5). A formação e a manutenção da estrutura fibrilar são conseguidas através de ligações covalentes, formadas entre os resíduos de lisina e hidroxilisina das moléculas de tropocolágeno adjacentes.

À medida que as moléculas de tropocolágeno se polimerizam espontaneamente em um arranjo tridimensional, ocorrem espaços entre as cabeças e caudas das moléculas que se sucedem em uma mesma fileira, caracterizadas como **regiões lacunares** (a cada 67 nm), as quais acabam dispostas em sentido oblíquo com relação a fileiras adjacentes (Figs. 4-5 e 4-7). De forma semelhante, ocorre sobreposição da maior parte das moléculas em fileiras adjacentes, paralelamente dispostas umas às outras, caracterizadas como **regiões de sobreposição**. Os metais pesados usados em microscopia eletrônica como contrastantes se depositam preferencialmente nas regiões lacunares. Conseqüentemente, quando observadas à microscopia eletrônica, as fibrilas colágenas mostram bandas ou estriações claras e escuras alternadas; as bandas escuras representam as regiões lacunares preenchidas pelo metal pesado, e as bandas claras representam as regiões de sobreposição, onde o metal pesado não se deposita (Fig. 4-6).

O alinhamento das fibrilas colágenas, das fibras e dos feixes de fibras formados é determinado pelas células que os sintetizam. O pró-colágeno é liberado em pregas e sulcos da membrana plasmática, que atua como um molde que orienta as fibrilas em formação em um determinado eixo. A

orientação das fibrilas é posteriormente ajustada à medida que as células exercem trações sobre as fibrilas e as arrastam fisicamente, ajustando-as ao padrão de cada tecido necessário para resistência às forças de tensão e compressão.

A estrutura fibrilar está ausente nos **colágenos** do **tipo IV** e do **tipo VII**, porque os pró-peptídeos não são removidos das moléculas de pró-colágeno. As moléculas de pró-colágeno do tipo IV se reúnem em dímeros que, por sua vez, se associam formando uma trama semelhante a um feltro.

Fibras Elásticas

As fibras elásticas, diferentemente das colágenas, se acomodam muito facilmente e podem ser esticadas uma vez e meia o seu comprimento sem se romper. Quando a força é interrompida, as fibras voltam ao seu tamanho em repouso.

A elasticidade do tecido conjuntivo é devida, em grande parte, à presença de fibras elásticas na MEC (Figs. 4-9 e 4-10, veja também a Fig. 4-2). Normalmente, estas fibras são delgadas, longas e se ramificam pelo tecido conjuntivo frouxo, mas elas podem formar feixes grosseiros em certos ligamentos. Tais feixes são encontrados no ligamento amarelo da coluna vertebral e em alguns outros poucos ligamentos do corpo. De fato, as lâminas elásticas constituem cerca de 50% do peso seco da aorta.

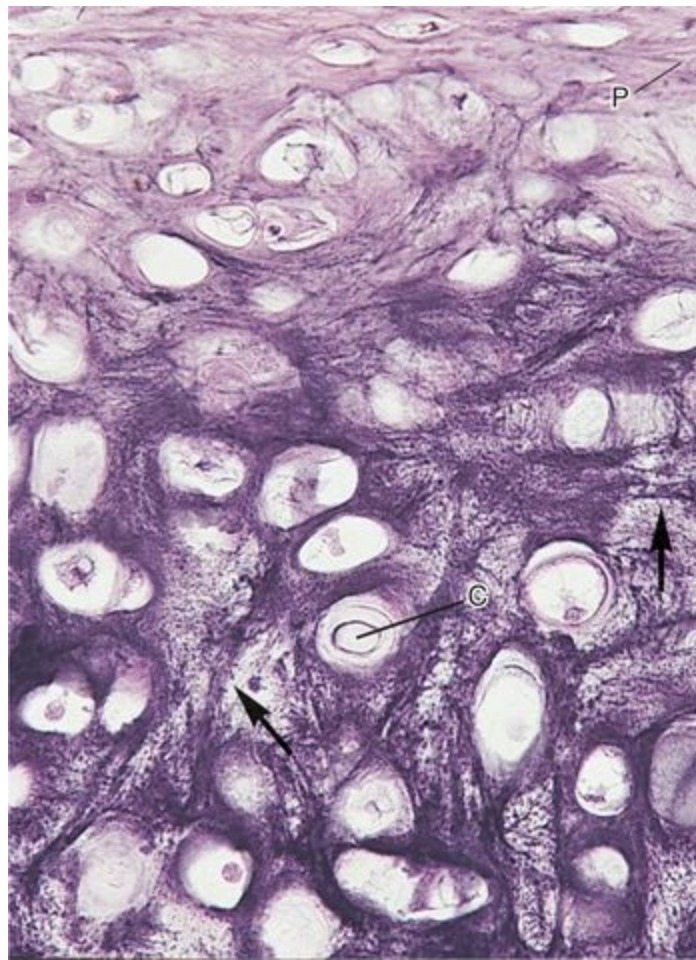


Figura 4-9 Fotomicrografia de uma cartilagem elástica (270×). Note a presença de fibras elásticas (*setas*) na matriz. Os grandes condrócitos da cartilagem elástica ocupam espaços chamados de lacunas numa matriz rica em proteoglicanos. Os grandes feixes de fibras elásticas estão bem evidentes, e eles aparentam estar arranjados ao acaso. Observe que as fibras elásticas mais espessas são compostas por delgadas fibrilas. C, condrócito; P, pericôndrio.

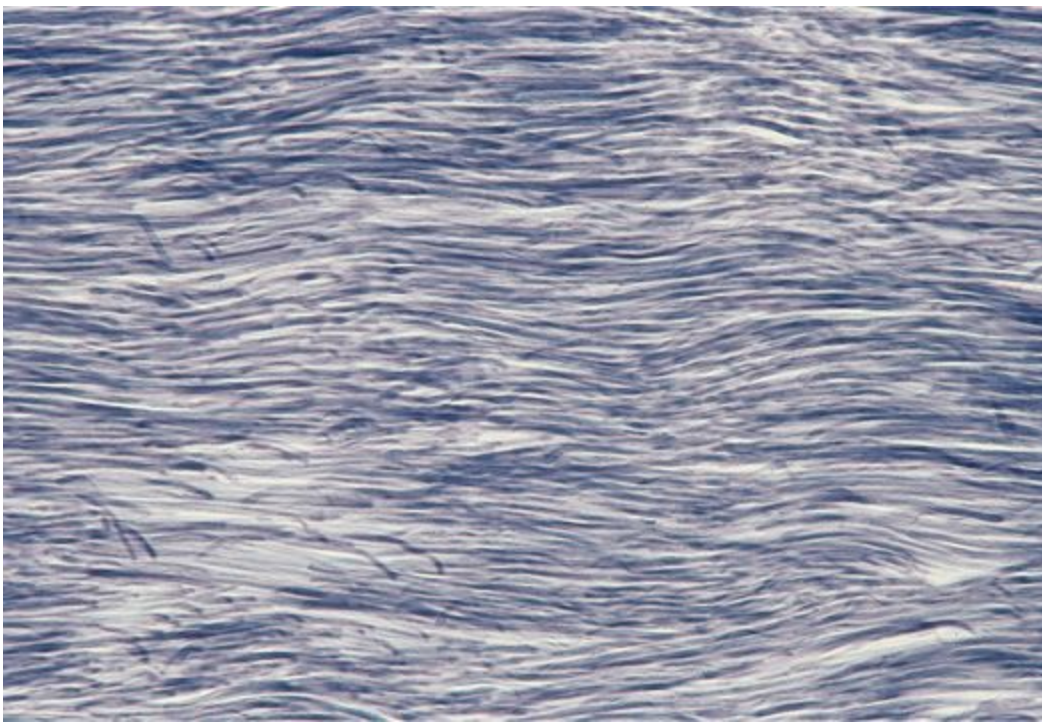


Figura 4-10 Fotomicrografia de tecido conjuntivo denso modelado do tipo elástico (tecido conjuntivo elástico) (270×). Note que as fibras elásticas são curtas e estão organizadas quase paralelamente umas às outras e que suas extremidades são um tanto encurvadas. Ao contrário das fibras colágenas do tecido conjuntivo denso modelado, onde as fibrilas e fibras colágenas estão bem próximas e paralelas entre si, estas fibras elásticas aparentam um certo desalinho.

CORRELAÇÕES CLÍNICAS

A hidroxilação dos resíduos de prolina requer a presença de vitamina C. Em indivíduos que sofrem de uma deficiência desta vitamina, as cadeias α das moléculas de tropocolágeno são incapazes de formar triplas hélices estáveis e, com isso, tais moléculas se tornam incapazes de se polimerizar em fibrilas. Esta doença, conhecida como **escorbuto**, primeiramente afeta os tecidos conjuntivos que têm uma alta taxa de renovação do colágeno, como o ligamento periodontal e a lâmina própria da mucosa da gengiva (Fig. 4-8). Como estas estruturas são responsáveis pela manutenção dos dentes em seus alvéolos, os sintomas do escorbuto incluem o sangramento gengival e dentes frouxos. Se a deficiência de vitamina C é prolongada, outros locais no corpo também podem ser afetados. Estes sintomas podem ser aliviados com a ingestão de alimentos ricos em vitamina C.

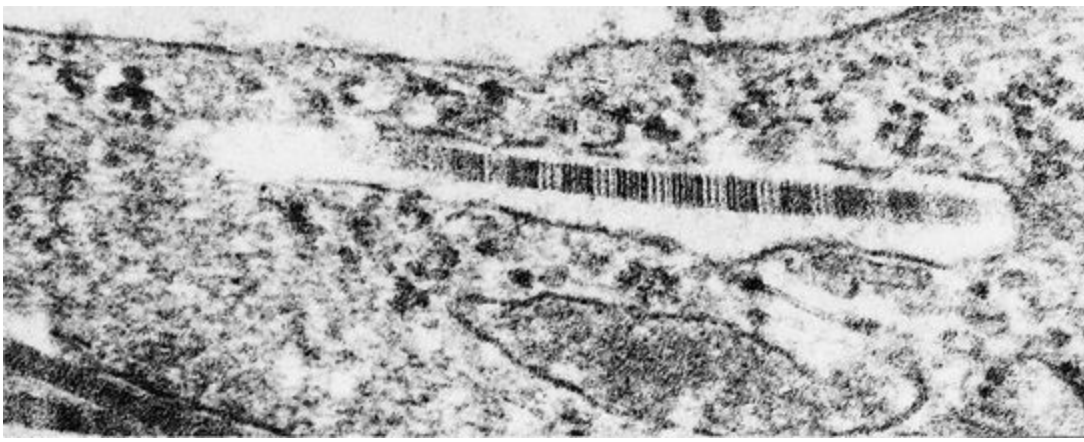


Figura 4-8 Degradação do colágeno do tipo I por fibroblastos. A renovação do colágeno é relativamente lenta em algumas regiões do corpo (p. ex., no tecido ósseo, onde ele pode ser estável por mais de 10 anos), enquanto em outros órgãos, como a gengiva e o ligamento periodontal, a meia-vida do colágeno pode ser de semanas ou meses. Os fibroblastos da gengiva e do ligamento periodontal são responsáveis não somente pela síntese, mas também pela reabsorção do colágeno.

(De Ten Cate AR: Oral Histology: Development, Structure, and Function, 4th ed. St. Louis, Mosby-Year Book, 1994.)

A deficiência da enzima **lisil-hidroxilase**, uma doença genética que acarreta um dos tipos de **síndrome de Ehlers-Danlos** (na verdade, um conjunto de síndromes, com diferentes tipos de acordo com o substrato afetado), resulta em ligações cruzadas anormais entre as moléculas de tropocolágeno. Os indivíduos afetados por esta anomalia possuem fibras colágenas anormais que resultam em articulações hipermóveis e pele hiperextensível. Em muitas situações, a pele dos pacientes afetados é suscetível a lesões, e tais pacientes estão propensos a sofrerem deslocamento das articulações afetadas.

As fibras elásticas são formadas por fibroblastos do tecido conjuntivo bem como por fibras musculares lisas dos vasos sanguíneos. Elas são formadas de **elastina**, uma proteína rica em glicina, lisina, alanina, valina e prolina, porém não contém hidroxili-sina. A elastina é a principal proteína do chamado **sistema elástico** da matriz extracelular. As cadeias de elastina são mantidas unidas de tal modo que quatro moléculas de lisina, cada uma pertencente a uma diferente cadeia de elastina, formam ligações covalentes umas com as outras para formar **ligações cruzadas de desmosina**. Estes resíduos de desmosina são altamente deformáveis e conferem um alto grau de elasticidade aos componentes do sistema elástico, de tal modo que as fibras elásticas podem ser esticadas em até cerca de 150% de seu comprimento em repouso, antes de romper-se. Após serem esticadas, as fibras elásticas retornam ao seu comprimento em repouso.

A porção central das fibras elásticas é constituída de elastina e é circundada por uma camada de **microfibrilas**; cada microfibrila possui cerca de 10 nm de diâmetro e é constituída da glicoproteína **fibrilina** (Fig. 4-11). Durante a formação das fibras elásticas, as microfibrilas são elaboradas primeiro e a elastina é depositada nos espaços por entre as microfibrilas (Fig. 4-12).

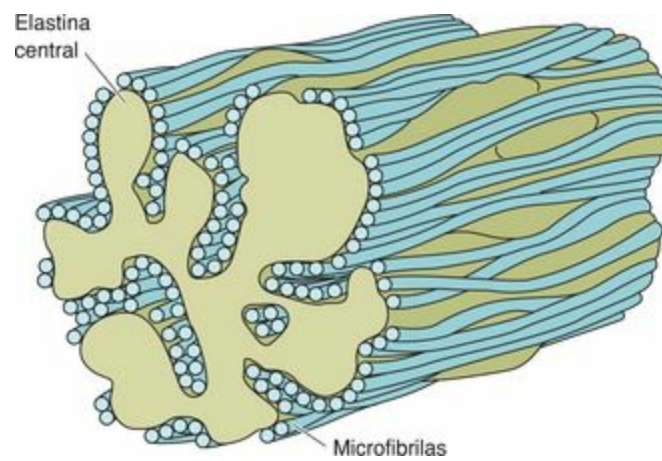


Figura 4-11 Uma fibra elástica, mostrando microfibrilas em torno da elastina amorfa.

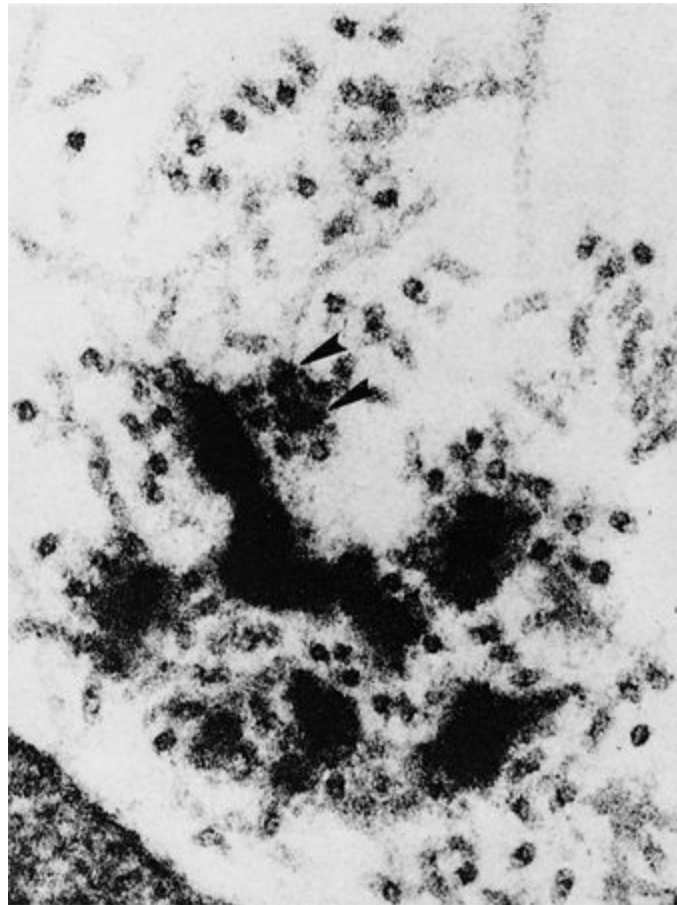


Figura 4-12 Eletromicrografia de uma fibra elástica em formação. Note a presença de microfibrilas em torno da matriz amorfa de elastina como se um espaço pequeno tivesse que ser delineado por estacas de um cercado de madeira (*pontas de seta*). Estas microfibrilas constituídas por fibrilina são produzidas e liberadas primeiro, e então a célula sintetizadora — um fibroblasto do tecido conjuntivo propriamente dito ou uma célula muscular lisa de um vaso sanguíneo — secreta a elastina neste espaço delimitado pelas microfibrilas.

(De Fukuda Y, Ferrans VJ, Crystal RG: Development of elastic fibers of nuchal ligament, aorta, and lung of fetal and postnatal sheep: An ultrastructural and electron microscopic immuno-histochemical study. Am J Anat 170:597-629, 1984.)

CORRELAÇÕES CLÍNICAS

A integridade das fibras elásticas depende da presença das microfibrilas. Pacientes com **síndrome de Marfan** possuem um defeito genético no gene do cromossoma 15, que codifica para a fibrilina; desta forma, suas fibras elásticas (e conseqüentemente todos os demais componentes do sistema elástico) não se desenvolvem normalmente. Os indivíduos que são gravemente afetados por esta doença são predispostos a uma ruptura fatal da aorta.

MEMBRANA BASAL

A membrana basal observada ao microscópio óptico mostrase ao microscópio eletrônico constituída por uma lâmina basal e uma lâmina reticular.

A interface entre o tecido epitelial e o tecido conjuntivo é preenchida por uma delgada estrutura acelular — a membrana basal — que é muito bem corada pelo método de PAS e por outras colorações histológicas que detectam GAGs. Uma estrutura seme-lhante à membrana basal, a **lâmina externa**, circunda as células musculares lisas e esqueléticas, adipócitos e células de Schwann. O microscópio eletrônico permite evidenciar que a membrana basal pos-sui dois constituintes: a **lâmina basai**, elaborada pelas células epiteliais, e a **lâmina reticular**, produzida pelas células do tecido conjuntivo (Fig. 4-13).

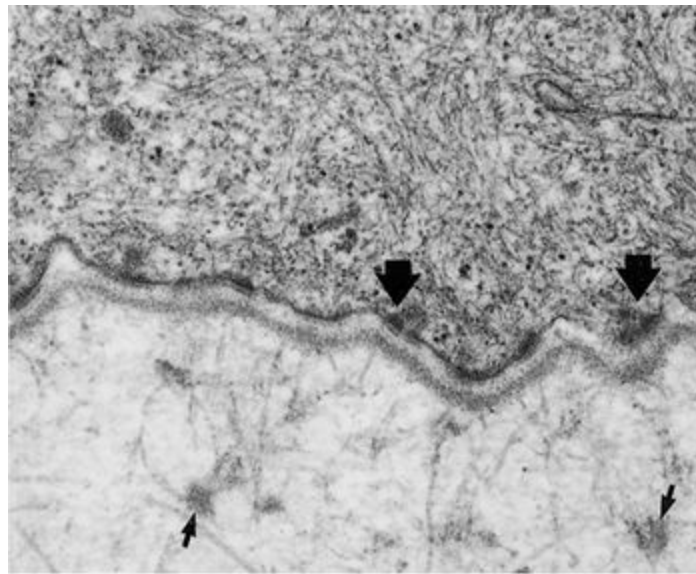


Figura 4-13 Eletromicrografia da lâmina basal da córnea humana (50.000×). Note os hemidesmossomas (*setas grandes*) e as placas de ancoragem (*setas pequenas*) entre as fibrilas de ancoragem. Observe que a membrana plasmática de superfície basal da célula está bem visível e que as placas dos hemidesmossomas estão aderidas à superfície citoplasmática da membrana plasmática de superfície basal. A linha densa de aspecto amorfo que acompanha o contorno da membrana plasmática da superfície basal é a lamina densa, e a área clara entre ela e a membrana plasmática basal é a lâmina lúcida.

(De Albert D, Jakobiec FA: Principles and Practice of Ophthalmology: Basic Sciences. Philadelphia, WB Saunders, 1994.)

Lâmina Basal

A lâmina basal produzida pelo epitélio é constituída por uma lâmina lúcida e uma lâmina densa.

As eletromicrografias da lâmina basal mostram suas duas regiões: a lâmina lúcida, uma região elétron-lucente com 50 nm de espessura imediatamente abaixo do epitélio, e a lâmina densa, uma região elétron-densa de 50 nm de espessura (Figs. 4-13 a 4-15). A **lâmina lúcida** consiste principalmente nas glico-proteínas extracelulares laminina e entactina, bem como em **integrinas** e **distroglicanos**, receptores transmembranares de laminina (discutidos adiante), que se projetam da membrana plasmática da superfície basal da célula epitelial para a lâmina basal. Em tecidos rapidamente congelados, a lâmina lúcida está freqüentemente ausente, sugerindo que esta possa ser um artefato de fixação e que a lâmina densa pode estar muito mais próxima das integrinas e distroglicanos da membrana plasmática da superfície basal da célula que se acreditava anteriormente.

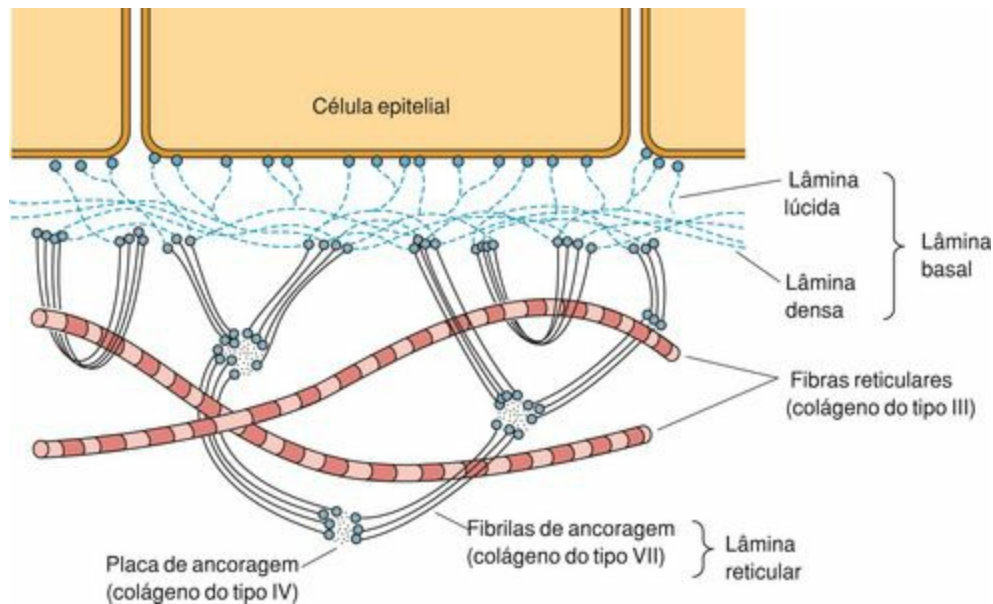


Figura 4-14 Lâmina basal e lâmina reticular.

(Adaptado de Fawcett DW: *Bloom and Fawcett's A Textbook of Histology*, 12th ed. New York, Chapman and Hall, 1994.)

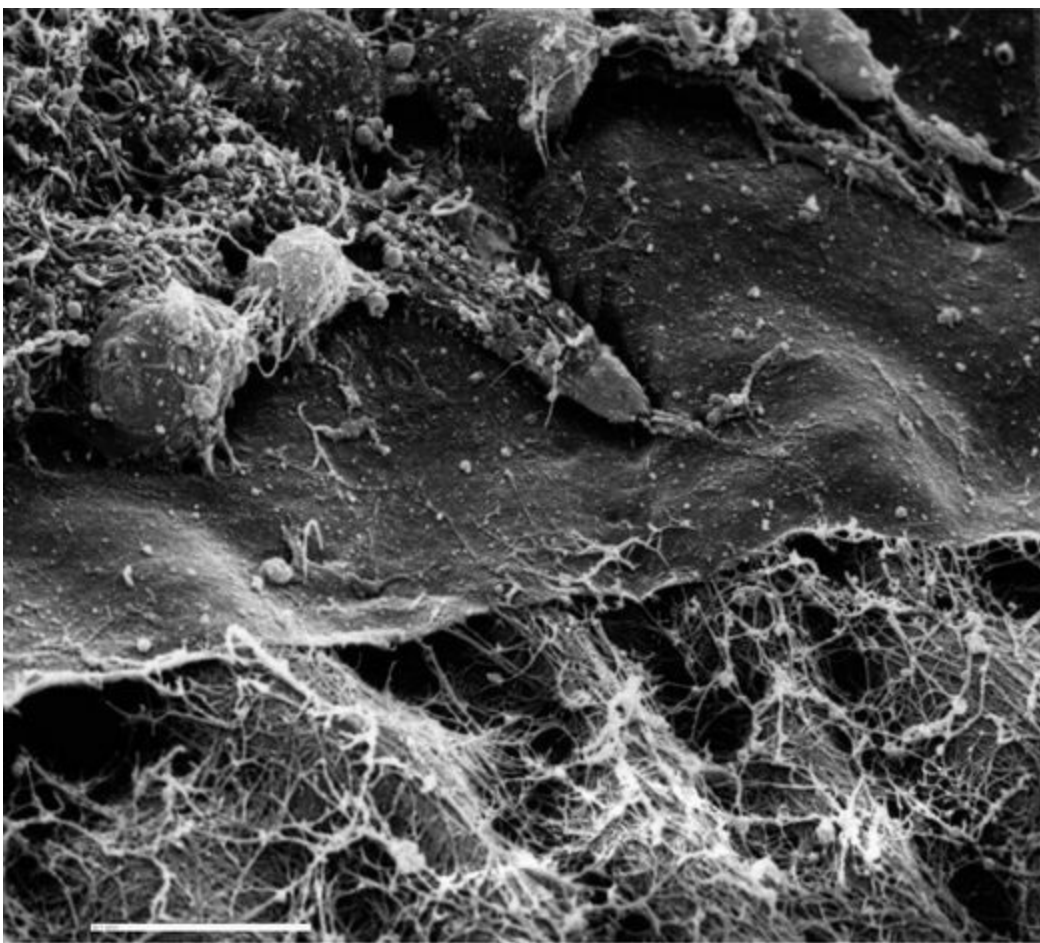


Figura 4-15 Esta eletromi-crografia de varredura é da córnea de um embrião de pinto de 6 dias de idade da qual uma porção do epitélio foi removida, expondo células epiteliais sobre a membrana basal subjacente. A membrana basal propriamente dita também foi parcialmente retirada, permitindo a exposição do estroma corneano primário subjacente, composto por fibrilas colágenas arranjadas ortogo-nalmente. A *barra branca* embaixo à esquerda representa 10 μ m

(© Robert L. Trelstad.)

A **lâmina densa** compreende uma trama de colágeno tipo IV, a qual é recoberta tanto do lado da lâmina lúcida quanto do lado da lâmina reticular, pelo proteoglicano **perlecano** (ou **perlecan**). As cadeias laterais de **heparan-sulfato** que se projetam da proteína central do perlecano formam um poliânion. A face da lâmina densa voltada para lâmina reticular também possui **fibronectina**.

A laminina possui domínios que se ligam ao colágeno do tipo IV, ao heparan-sulfato e às integrinas e distroglicanos da membrana plasmática da superfície basal da célula epitelial, ancorando assim a célula epitelial à lâmina basal. A lâmina basal parece estar bem ancorada à lâmina reticular através de muitas moléculas e estruturas, incluindo fibronectina, fibrilas de ancoragem (colágeno do tipo VII) e microfibrilas (fibrilina), todas produzidas por fibroblastos do tecido conjuntivo propriamente dito (Fig. 4-16).

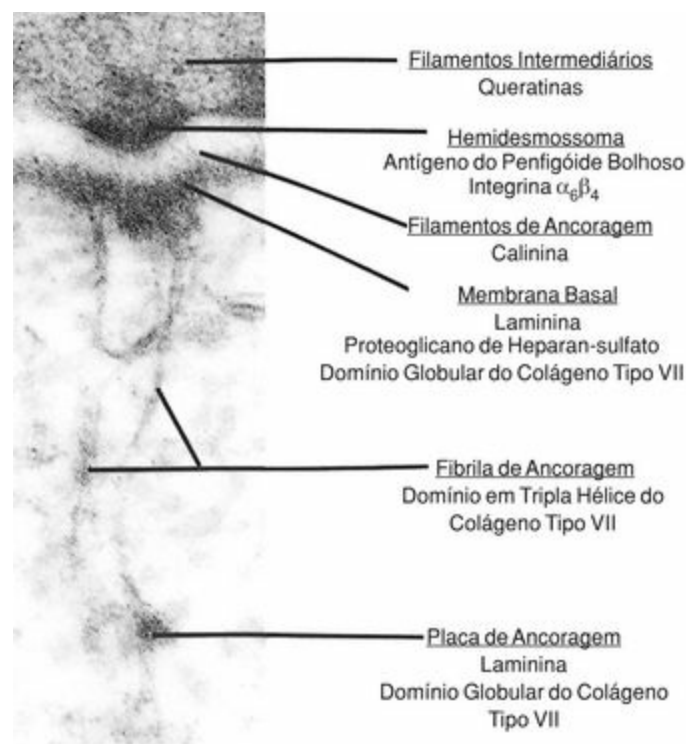


Figura 4-16 Eletromicrografia da lâmina basal do epitélio da córnea (165.000×).

(De Albert D, Jakobiec FA: *Principles and Practice of Ophthalmology: Basic Sciences*. Philadelphia, WB Saunders, 1994.)

A lâmina basal funciona tanto como um filtro molecular quanto como um suporte firme e flexível para o epitélio sobrejacente. A atividade de filtração é devida não só ao colágeno tipo IV, cuja trama entrelaçada forma um filtro mecânico com poros de tamanho específico, mas também devido às cargas negativas de seu componente heparan-sulfato, o qual preferencialmente restringe a passagem das moléculas carregadas negativamente. Funções adicionais da lâmina basal incluem a facilitação da atividade mitótica, a diferenciação celular, a modulação do metabolismo celular, a indução do estabelecimento da polaridade celular, um papel na modificação da distribuição de proteínas integrais localizadas na membrana plasmática de superfície basal da célula, e sua atuação como rota para a migração celular, como na re-epitelialização durante a cicatrização de uma ferida ou no restabelecimento das junções mioneurais, durante a regeneração de nervos motores.

Lâmina Reticular

A lâmina reticular é um componente derivado do tecido conjuntivo e é responsável pela fixação da lâmina densa ao tecido conjuntivo subjacente.

A **lâmina reticular** (Figs. 4-13, 4-14 e 4-16), uma região de espessura variável, é produzida por fibroblastos e é constituída por colágenos dos tipos I e III. Ela é a interface entre a lâmina basal e o tecido conjuntivo subjacente, e a sua espessura varia com a quantidade de força de fricção no epitélio sobrejacente. Deste modo, ela é bastante espessa na pele e extremamente delgada (às vezes ausente) abaixo do epitélio que reveste os alvéolos nos pulmões.

As fibras colágenas dos tipos I e III do tecido conjuntivo formam alças na lâmina reticular, onde elas interagem e estão ligadas às microfibrilas e fibrilas de ancoragem da lâmina reticular. Além disso, radicais básicos das fibras colágenas formam pontes com radicais ácidos de GAGs da lâmina densa. Mais ainda, a fibronectina com seus domínios de ligação ao colágeno e domínios de ligação aos GAGs auxiliam na ancoragem da lâmina basal à lâmina reticular.

INTEGRINAS E DISTROGLICANOS

Integrinas e distroglicanos são glicoproteínas transmembranares que atuam como receptores para a laminina e também como organizadoras da lâmina basal.

As **integrinas** são proteínas transmembranares que são semelhantes a receptores da membrana plasmática no sentido de que eles formam ligações com seus ligantes. Entretanto, ao contrário dos receptores, suas regiões citoplasmáticas estão ligadas ao citoesqueleto, e seus ligantes não são moléculas sinalizadoras, mas membros estruturais da MEC como o colágeno, a laminina e a fibronectina. Além disso, a associação entre uma integrina e seu ligante é muito mais fraca do que a associação entre um receptor e seu ligante. As integrinas são muito mais numerosas do que os receptores, compensando assim a fraqueza das ligações e permitindo também a migração das células ao longo de uma superfície da MEC.

As integrinas são heterodímeros (cerca de 250.000 Da) compostos de cadeias glicoprotéicas α e β , cujas extremidades carbóxi estão ligadas à talina e à α -actinina do citoesqueleto. Suas extremidades amino possuem sítios de ligação para macromoléculas da MEC (**Cap. 2, Fig. 2-32**). Como as integrinas ligam o citoesqueleto à MEC, elas são chamadas de **ligadores transmembranares**. A cadeia α da molécula de integrina liga-se ao Ca^{2+} ou ao Mg^{2+} , cátions divalentes necessários para a manutenção da ligação adequada com o ligante.

Muitas integrinas diferem quanto à especificidade com seus ligantes, suas distribuições celulares e suas funções. Algumas são comumente referidas como *receptores* para seus ligantes (p. ex., receptor para a laminina, receptor para a fibronectina). As células podem modular a afinidade de seu receptor para o seu ligante, regulando a disponibilidade dos cátions divalentes, modificando a conformação da integrina, ou, de outra forma, alterando a afinidade da integrina com o ligante. Desse modo, as células não ficam imóveis numa determinada posição, uma vez que suas integrinas se ligam a macromoléculas da MEC, mas podem liberar suas ligações integrina-ligante e se mover para longe daquele local em especial.

Além de seus papéis na adesão, as integrinas atuam na transdução de sinais bioquímicos em eventos intracelulares pela ativação de cascatas de sistemas de mensageiros secundários. A versatilidade das integrinas na transdução bioquímica é evidenciada pela sua habilidade em estimular diversas vias de sinalização, incluindo as vias da proteína quinase ativada por mitógenos, proteínaquinase C, e a via do fosfoinositídeo, que levam à ativação do ciclo celular, diferenciação celular, reorganização do citoesqueleto, regulação da expressão gênica, e até a programação da morte celular por apoptose. Frequentemente, as integrinas têm que ser ativadas pela quinase de adesão focal, uma proteína tirosinaquinase; por outro lado, elas não conseguem iniciar as suas funções sinalizadoras.

Distroglicanos são glicoproteínas que também são constituídas por duas subunidades, um β -distroglicano transmembrana e um α -distroglicano extra-celular. O α -distroglicano se liga à laminina da lâmina basal, porém em sítios diferentes daqueles sítios de ligação para as moléculas de integrina. A porção intracelular do β -distroglicano liga-se à **distrofina**, uma proteína de ligação com a actina,

que, por sua vez se liga à α -actinina do citoesqueleto.

Distroglicanos e integrinas têm importantes papéis na organização de lâminas basais, pois embriões sem uma ou ambas glicoproteínas são incapazes de formar lâminas basais normais.

CORRELAÇÕES CLÍNICAS

Os indivíduos com a doença autossômica recessiva caracterizada como **deficiência de adesão leucocitária** são incapazes de sintetizar a cadeia β das integrinas de seus leucócitos. Os leucócitos são incapazes de aderir às células endoteliais dos vasos sanguíneos e, portanto, não podem migrar para os sítios de inflamação. Os pacientes com essa doença têm dificuldade em reagir às infecções bacterianas.

Epitélios de Revestimento e Epitélios Glandulares

Os aproximadamente 200 tipos diferentes de células que compõem o corpo humano estão arrançados e organizados de forma cooperativa em quatro **tecidos** básicos. Grupos destes tecidos estão reunidos em várias disposições funcionais e organizadas formando órgãos, que executam funções do corpo. Os quatro tipos de tecidos básicos são os **tecidos epiteliais**, os **tecidos conjuntivos**, os **tecidos musculares** e o **tecido nervoso**. Este e os próximos quatro capítulos discutem cada um destes tecidos e as células que os constituem.

TECIDOS EPITELIAIS

Os tecidos epiteliais se organizam sob duas formas: (1) como lâminas ou camadas de células contínuas (epitélios de revestimento) que cobrem a superfície externa do corpo e revestem as superfícies internas do corpo, e (2) como glândulas, as quais se originam a partir de invaginações de células epiteliais.

Os epitélios são derivados a partir dos três folhetos germinativos embrionários, embora a maioria dos epitélios seja derivada do ectoderma e do endoderma. O **ectoderma** dá origem aos epitélios de revestimento das mucosas nasal e oral, da córnea, a epiderme e as glândulas da pele, e as glândulas mamárias. O fígado, pâncreas e os epitélios de revestimento dos tratos respiratório e gastrointestinal são derivados do **endoderma**. Os túbulos uriníferos do rim, os epitélios de revestimento dos sistemas reprodutores masculino e feminino, o revestimento endotelial do sistema circulatório e o mesotélio das cavidades corporais se originam a partir do **mesoderma**.

Os tecidos epiteliais possuem várias funções:

Proteção dos tecidos subjacentes do corpo contra abrasões e lesões

Transporte transcelular de moléculas através das camadas epiteliais

Secreção de muco, hormônios, enzimas e diferentes outros tipos de substâncias, por várias glândulas

Absorção de substâncias a partir de um lúmen (ou luz) (p. ex., trato intestinal ou certos túbulos renais)

Controle de movimentos de substâncias entre compartimentos corporais através da **permeabilidade seletiva** de junções celulares entre células epiteliais

Percepção de sensações através de regiões epiteliais sensoriais especializadas, como botões gustativos, retinas dos olhos e células pilosas especializadas no ouvido interno.

Epitélios de Revestimento

Camadas de células contíguas firmemente aderidas e que recobrem ou revestem superfícies corporais são conhecidas como epitélios de revestimento.

As camadas de células contíguas nos epitélios de revestimento estão firmemente aderidas por complexos unitivos. Os epitélios demonstram pouco espaço intercelular e pouca matriz extracelular. Eles estão separados do tecido conjuntivo subjacente por uma matriz extracelular especializada, a **lâmina basal** (Cap. 4), sintetizada pelas células epiteliais. Como os epitélios são tecidos avasculares, o tecido conjuntivo de suporte subjacente fornece nutrição e oxigenação através de seus leitos capilares por meio de difusão pela lâmina basal.

Classificação dos Epitélios de Revestimento (Membranas Epiteliais)

O arranjo e a morfologia das células são as bases para a classificação dos epitélios de revestimento.

Os epitélios de revestimento (também denominados de membranas epiteliais) são classificados de acordo com o número de camadas de células entre a lâmina basal e a superfície livre, e pela morfologia das células epiteliais (Tabela 5-1). Se o epitélio de revestimento é composto por uma camada única de células, ele é chamado de **epitélio simples**¹; se o epitélio é composto por mais de uma camada de células, é chamado de **epitélio estratificado**² (Fig. 5-1). A morfologia das células pode ser pavimentosa (achatada), cubóide ou cilíndrica, quando são vistas em cortes perpendiculares à membrana basal. Os epitélios estratificados são classificados apenas pela morfologia das células da camada superficial. Além dessas duas classes principais de epitélios de revestimento, os quais são essencialmente identificados pela morfologia celular, existem outros dois tipos distintos: o epitélio pseudo-estratificado e o epitélio de transição (Fig. 5-1).

Tabela 5-1 Classificação dos Epitélios de Revestimento

Tipo	Formato das Células Superficiais	Exemplos de Localização	Funções
Simples Pavimentoso	Achatado	<i>Revestimento:</i> alvéolos pulmonares, segmento delgado da alça de Henle, camada parietal da cápsula de Bowman, ouvidos interno e médio, vasos sanguíneos e linfáticos, cavidades pleural e peritoneal	Limitante de membrana, transporte de fluidos, trocas gasosas, lubrificação, redução do atrito (assim auxiliando os movimentos das vísceras), membrana de revestimento
Cúbico	Cúbico	Ductos de muitas glândulas, cobertura do ovário, forma os túbulos renais	Secreção, absorção, proteção
Cilíndrico	Cilíndrico	<i>Revestimento:</i> tubas uterinas, ductos eferentes dos testículos, útero, bronquíolos maiores, grande parte do trato digestivo, vesícula biliar, grandes ductos de algumas glândulas	Transporte, absorção, secreção, proteção
Pseudo-estratificado	Todas as células tocam a lâmina basal, mas nem todas alcançam a superfície; as células que atingem a superfície são cilíndricas	<i>Revestimento:</i> traquéia, brônquios, epidídimo e ducto deferente, tuba auditiva, parte da cavidade timpânica, cavidade nasal, saco lacrimal.	Secreção, absorção, lubrificação, proteção, transporte
Estratificado Pavimentoso não-queratinizado	Achatado (com núcleo)	<i>Revestimento:</i> cavidade oral, epiglote, esôfago, cordas vocais, vagina	Proteção, secreção
Pavimentoso queratinizado	Achatado (sem núcleo)	Epiderme da pele, regiões da cavidade oral	Proteção
Cúbico	Cúbico	<i>Revestimento:</i> ductos de glândulas sudoríparas	Absorção, secreção
Cilíndrico	Cilíndrico	Conjuntiva do olho, alguns ductos excretores maiores, porções da uretra masculina	Secreção, absorção, proteção
De transição	Formato de cúpula (quando relaxadas), achatada (quando distendidas)	<i>Revestimento:</i> trato urinário, dos cálices renais até a uretra	Proteção, distensão para acomodação de urina

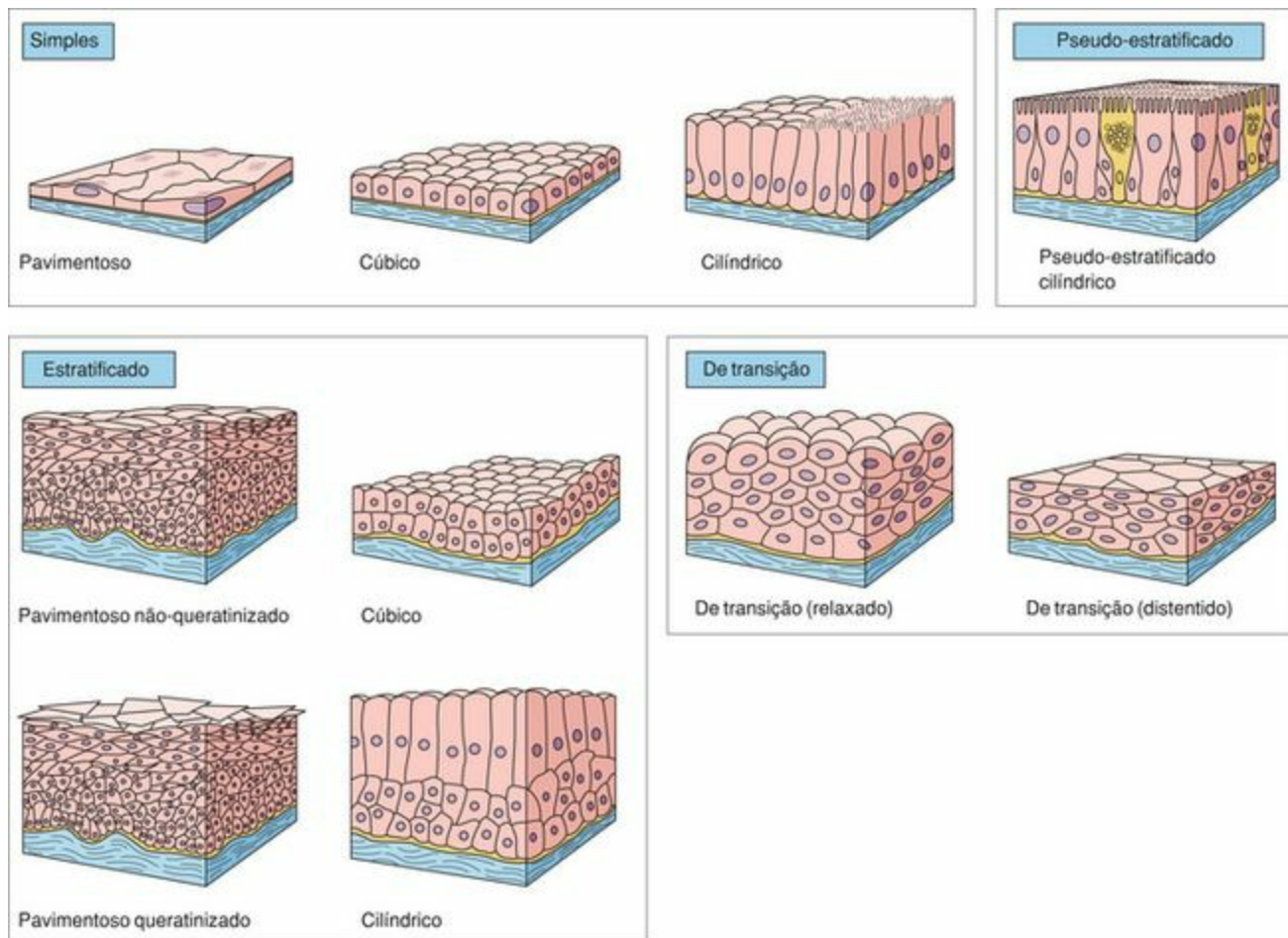


Figura 5-1 Tipos de epitélios.

Epitélio Simples Pavimentoso

O epitélio simples pavimentoso é formado por uma camada única de células achatadas.

O epitélio simples pavimentoso é composto de uma camada única de células poligonais, delgadas, ou de perfil baixo, fortemente aderidas. Quando observada a partir da superfície, a camada epitelial parece muito com um assoalho, com um núcleo centralmente localizado, fazendo um abaulamento na superfície de cada célula (Fig. 5-2A). Entretanto, em corte transversal, apenas algumas células apresentam núcleo, porque o plano de corte frequentemente não atinge o núcleo. Os epitélios simples pavimentosos revestem os alvéolos pulmonares, compõem os segmentos delgados da alça de Henle e a camada parietal da cápsula de Bowman no rim, e formam o revestimento endotelial dos vasos sanguíneos e linfáticos, assim como o mesotélio das cavidades pleural, pericárdica e peritoneal.

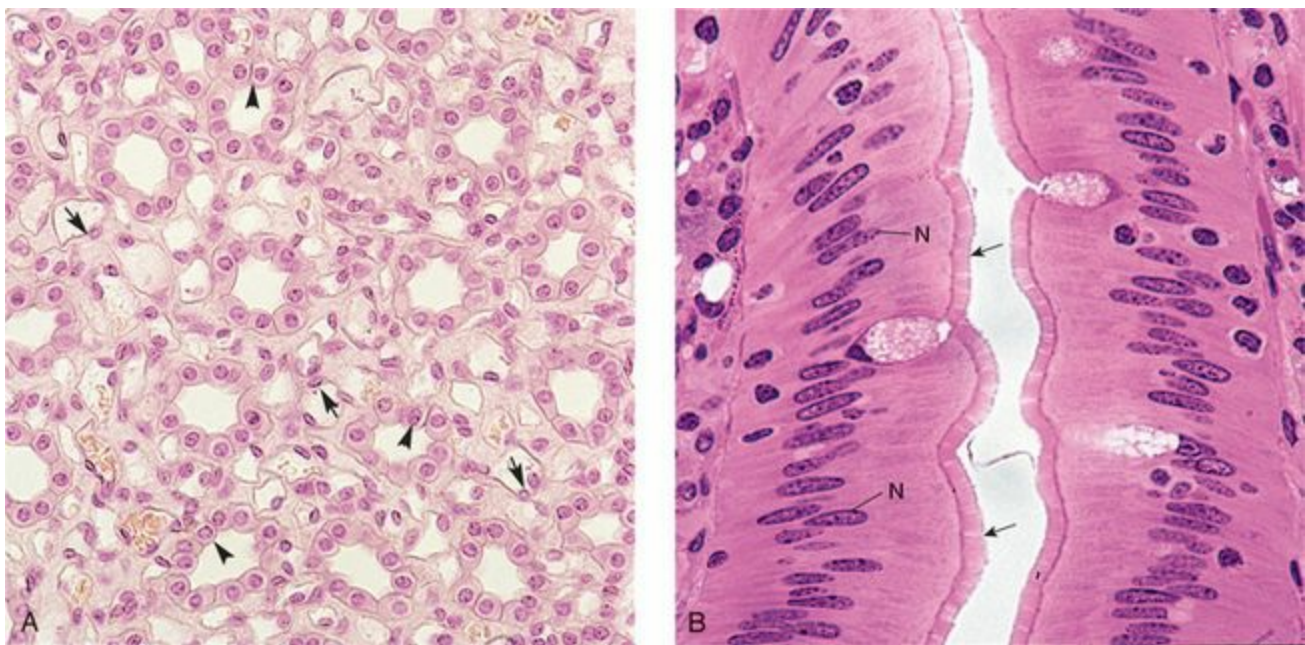


Figura 5-2 Fotomicrografias de epitélios simples. A, Epitélio simples pavimentoso dos segmentos delgados das alças de Henle do rim (*setas*) (270×). Note a morfologia das células e de seus núcleos. Também está presente o epitélio simples cúbico dos túbulos coletores renais (*pontas de seta*). Note o núcleo arredondado, localizado centralmente. B, Epitélio simples cilíndrico com células caliciformes e planura estriada da mucosa do intestino delgado (540×). Observe os núcleos alongados (N) e a planura estriada (*setas*).

Epitélio Simples Cúbico

O epitélio simples cúbico é composto de uma única camada de células com forma semelhante a sólidos hexagonais truncados.

Uma única camada de células poligonais constitui o epitélio simples cúbico (Fig. 5-2A). Quando observado em um corte perpendicular à superfície, as células apresentam um formato quadrado com um núcleo central e arredondado. Epitélios simples cúbicos formam os ductos de muitas glândulas do corpo, a cobertura da superfície do ovário e compõem alguns túbulos renais.

Epitélio Simples Cilíndrico

O epitélio simples cilíndrico é composto de uma única camada de células altas com formato semelhante a sólidos hexagonais.

As células do epitélio simples cilíndrico são muito parecidas com aquelas do epitélio simples cúbico em uma visão superficial; entretanto, quando observadas em cortes longitudinais, são células retangulares e altas, cujos núcleos ovóides geralmente estão localizados no mesmo nível da metade basal da célula (Fig. 5-2B), ou seja, no citoplasma basal. O epitélio simples cilíndrico simples reveste a maior parte do trato digestivo (estômago e intestinos), vesícula biliar e grandes ductos de glândulas. O epitélio simples cilíndrico pode exibir uma planura estriada, que é o nome dado ao conjunto de **microvilos** (estreitos prolongamentos citoplasmáticos curtos, semelhantes a dedos) visto

ao microscópio óptico, que se projetam da superfície apical das células. O epitélio simples cilíndrico que reveste o útero, as tubas uterinas, os ductos eferentes e alguns bronquíolos maiores, é ciliado. Nestes órgãos, os **cílios** (estruturas semelhantes a pêlos) se projetam da superfície apical das células cilíndricas para o lúmen.

Epitélio Estratificado Pavimentoso

O epitélio estratificado pavimentoso (não-queratinizado) contém várias camadas de células; a camada mais superficial, com células pavimentosas, possui núcleos. O epitélio estratificado pavimentoso (queratinizado) é diferente, pois as células que compõem a camada superficial (camada córnea) estão mortas, anucleadas e preenchidas por filamentos de queratinas.

EPITÉLIO ESTRATIFICADO PAVIMENTOSO NÃO-QUERATINIZADO

O epitélio estratificado pavimentoso não-queratinizado é um epitélio bastante espesso, pois é composto por várias camadas de células; apenas a camada mais profunda está em contato com a lâmina basal ([Fig. 5-3A](#)). A maioria das células basais (mais profundas) deste epitélio possui formato cubóide; aquelas localizadas no meio do epitélio são de formato poligonal, gradativamente tendendo ao achatamento conforme vão atingindo níveis mais próximos à superfície; e as células que compõem a superfície livre do epitélio são achatadas (pavimentosas) — por isso o nome *estratificado pavimentoso*. Como as células superficiais são nucleadas, este epitélio é chamado de não-queratinizado, pois conforme as células da camada basal proliferam, células-filhas vão se diferenciando em direção à superfície e acumulando progressivamente uma pequena quantidade de filamentos de queratinas, sem que ocorra a sua morte. Geralmente este epitélio reveste superfícies úmidas e é encontrado nas mucosas de revestimento da cavidade oral, da orofaringe, do esôfago, das cordas vocais verdadeiras e da vagina.

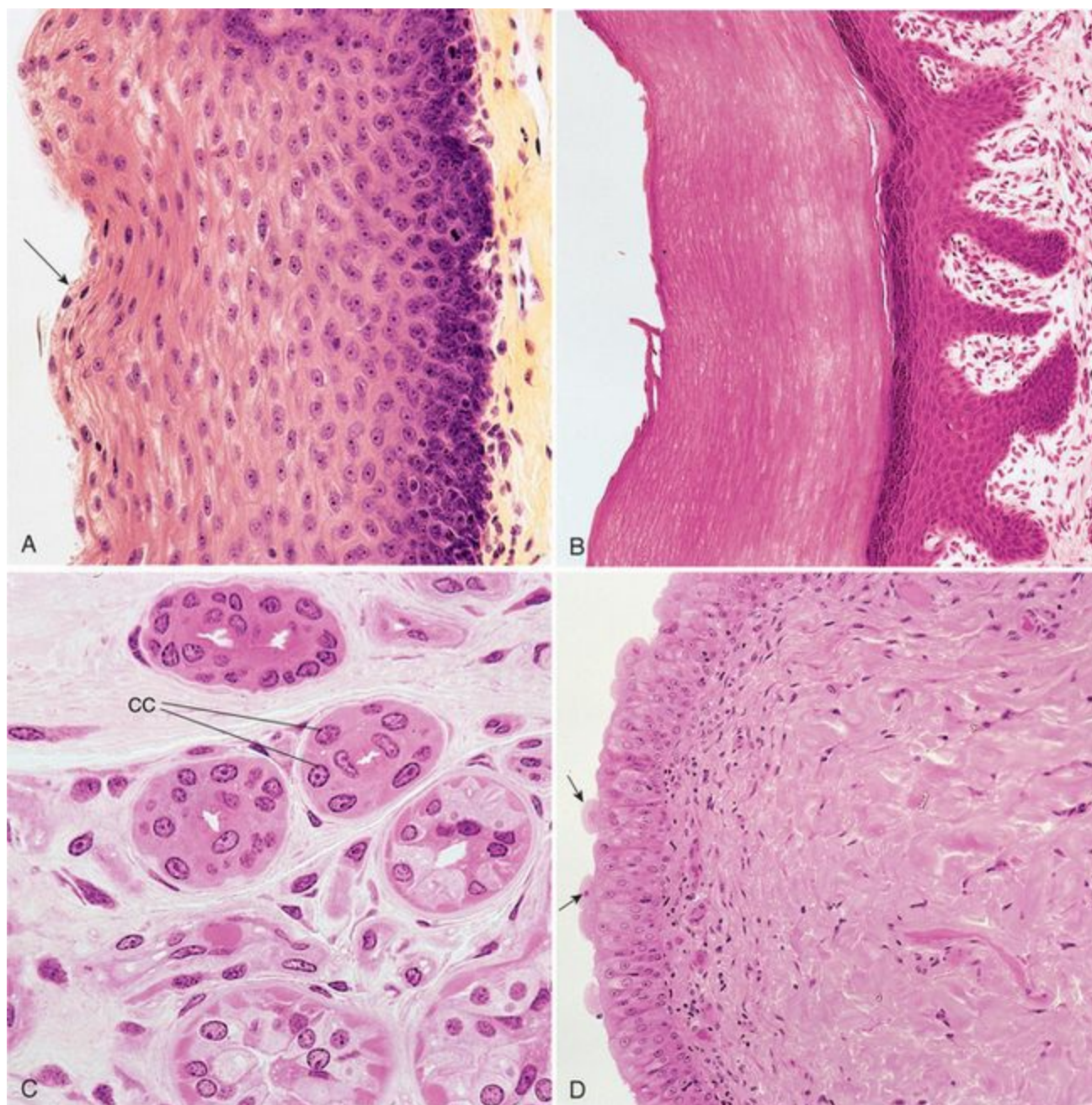


Figura 5-3 Fotomicrografias de epitélios estratificados. A, Epitélio estratificado pavimentoso não-queratinizado (509×). Observe as muitas camadas de células e as células nucleadas achatadas (pavimentosas) na camada superior (*seta*). B, Epitélio estratificado pavimentoso queratinizado da epiderme da pele (125×). C, Epitélio estratificado cúbico do ducto de uma glândula sudorípara (CC) (509×). D, Epitélio de transição da mucosa da bexiga urinária (125×). Observe que as células superficiais voltadas para o lúmen da bexiga têm formato de cúpula (*setas*), chamadas de células em raquete, o que caracteriza o epitélio de transição.

EPITÉLIO ESTRATIFICADO PAVIMENTOSO QUERATINIZADO

O epitélio estratificado pavimentoso queratinizado é similar ao epitélio estratificado pavimentoso nãoqueratinizado, exceto que a camada superficial do epitélio é constituída por camadas de células mortas, anucleadas, e cujos citoplasmas foram preenchidos com uma grande quantidade de filamentos de ceratinas (Fig. 5-3B). Esta camada de células fortemente queratinizadas é denominada de camada córnea. Este epitélio constitui a epiderme da pele, uma resistente camada que protege a superfície

corporal contra os atritos.

Epitélio Estratificado Cúbico

O epitélio estratificado cúbico, que contém apenas duas camadas de células cubóides, é encontrado no revestimento dos ductos das glândulas sudoríparas da pele ([Fig. 5-3C](#)).

Epitélio Estratificado Cilíndrico

O epitélio estratificado cilíndrico contém mais de uma camada de células, e a camada superficial tem células com formato cilíndrico.

O epitélio estratificado cilíndrico é composto por uma camada profunda de células cubóides a poliédricas em contato com a lâmina basal, e uma camada superficial de células cilíndricas. Este epitélio é encontrado apenas em poucos locais do corpo — por exemplo, a conjuntiva do olho, certos ductos excretores maiores (como ductos interlobulares de glândulas salivares) e regiões da uretra masculina.

Epitélio de Transição

O epitélio de transição consiste em várias camadas de células. A camada superficial é composta por grandes células com formato de cúpula.

O epitélio de transição recebeu esse nome porque acreditava-se erroneamente que ele seria a transição entre os epitélios estratificado pavimentoso e estratificado cilíndrico. Sabe-se agora que este epitélio é um tipo distinto localizado exclusivamente no sistema urinário, onde reveste a mucosa do trato urinário, desde os cálices renais até a uretra.

O epitélio de transição é composto por muitos tipos celulares; aquelas localizadas em posição mais basal são células cubóides ou cilíndricas baixas. As células cilíndricas têm a maior parte de seus citoplasmas localizados acima das células basais. As células mais superficiais da bexiga vazia são grandes, ocasionalmente binucleadas, e apresentam seu citoplasma apical arredondado em forma de cúpula, o qual faz saliência para o lúmen ([Fig. 5-3D](#)). Quando a bexiga está distendida, estas células em formato de cúpula tornam-se achatadas e o epitélio torna-se mais delgado.³

Epitélio Pseudo-estratificado Cilíndrico

O epitélio pseudo-estratificado cilíndrico apenas parece ser estratificado; todas as células estão em contato com a lâmina basal, tendo, portanto, uma única camada de células e, por isso, trata-se de um epitélio simples.

Como o nome sugere, o epitélio pseudo-estratificado cilíndrico parece ser estratificado, mas, na verdade, é composto por uma única camada de células. Todas as células no epitélio pseudo-estratificado cilíndrico estão em contato com a lâmina basal, mas apenas algumas células alcançam a superfície do epitélio ([Fig. 5-4](#)). As células que não se estendem até a superfície do epitélio

geralmente possuem uma base larga e são estreitas na região apical. As células mais altas alcançam a superfície do epitélio e possuem uma base estreita em contato com a lâmina basal e uma região apical larga. Como as células deste epitélio têm alturas diferentes, os seus núcleos estão localizados em diferentes níveis, dando a impressão de um epitélio estratificado, embora ele seja composto de uma camada única de células. O epitélio pseudo-estratificado cilíndrico é encontrado, no epidídimo e em alguns ductos excretores maiores de glândulas.

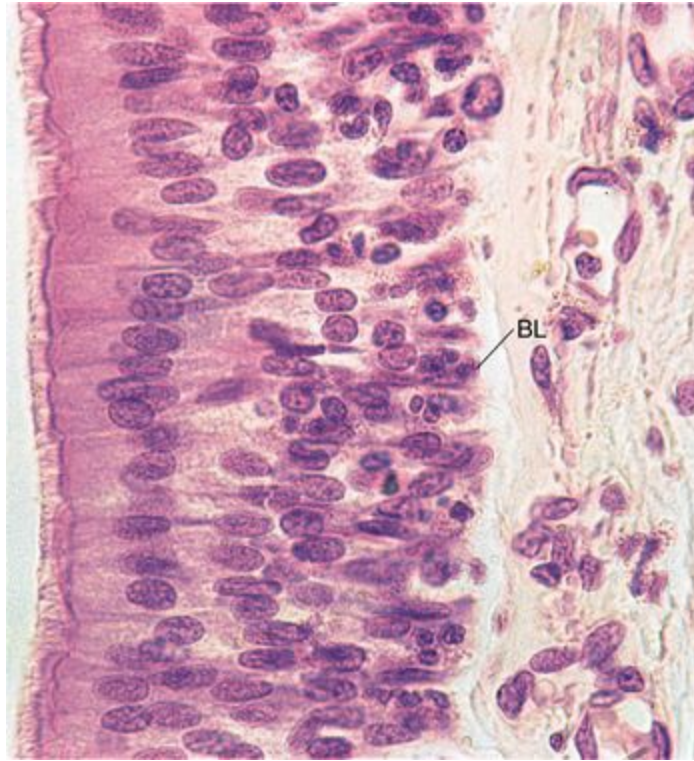


Figura 5-4 Fotomicrografia do epitélio pseudo-estratificado cilíndrico ciliado das vias respiratórias (540×). Este tipo de epitélio parece ser estratificado, pelo fato de os núcleos se encontrarem em diferentes níveis; entretanto, todas as células epiteliais nesta figura se apóiam na lâmina basal (BL).

O tipo mais difundido de epitélio pseudo-estratificado cilíndrico é o **ciliado**, tendo cílios na superfície apical da maioria das células que alcançam a superfície do epitélio. O epitélio pseudo-estratificado cilíndrico ciliado reveste a mucosa da traquéia e dos brônquios primários, a tuba auditiva, parte da cavidade timpânica, a cavidade nasal e o saco lacrimal. Em meio a esse epitélio do trato respiratório, encontram-se células caliciformes espalhadas; estas células são discutidas na seção sobre epitélios glandulares.

Polaridade e Especializações da Superfície Celular

A polaridade das células epiteliais e as especializações da superfície celular estão relacionadas à morfologia e à função das células.

A maioria das células epiteliais tem domínios morfológicos, bioquímicos e funcionais distintos e assim geralmente apresentam uma polaridade que pode estar relacionada a uma ou a todas estas

diferenças. Tais células polarizadas, por exemplo, possuem um domínio apical que está voltado para o lúmen e um domínio basolateral cujo componente basal está em contato com a lâmina basal. Como estas regiões são funcionalmente distintas, cada uma pode ter modificações na superfície e especializações relacionadas a uma certa função. Por exemplo, as superfícies apicais de muitas células epiteliais possuem microvilos ou cílios, enquanto que regiões basolaterais podem exibir muitos tipos de especializações juncionais e interdigitações intercelulares. Os domínios apical e basolateral estão separados um dos outros por zônulas de oclusão que envolvem o perímetro apical da célula.

Domínio Apical

O domínio apical representa a superfície livre das células epiteliais.

O domínio apical, a região da célula epitelial voltada para o lúmen, é rico em canais iônicos, proteínas transportadoras, H^+ -ATPase (adenosina-trifosfatase), glicoproteínas e enzimas hidrolíticas, assim como **aquaporinas** — proteínas formadoras de canais que funcionam na regulação do equilíbrio hídrico. Ele também é a região onde muito frequentemente produtos da via de secreção regulada são levados para serem secretados. Várias modificações da superfície são necessárias para que o domínio apical de um epitélio realize muitas de suas funções. Estas incluem microvilos — com seu glicocálix associado — e, em alguns casos, estereocílios e **flagelos**. Note que as únicas células do corpo humano que possuem flagelos são os espermatozóides. A estrutura dos flagelos é discutida no [Capítulo 21](#), que descreve o sistema reprodutor masculino.

MICROVILOS

Os microvilos (ou microvilosidades) são pequenas projeções citoplasmáticas em formato de dedos que aumentam a superfície livre da célula voltada para o lúmen.

Quando observadas à microscopia eletrônica, as células epiteliais absorptivas cilíndricas (e cubóides) exibem microvilos intimamente compactados, os quais são projeções cilíndricas do citoplasma, revestidas por membrana, que aumentam a superfície apical (luminal) destas células ([Fig. 5-5](#)). O conjunto de microvilos (também chamados de microvilosidades) visto à microscopia óptica representa a **planura estriada** das células absorptivas intestinais e a **borda em escova** das células dos túbulos proximais do rim.

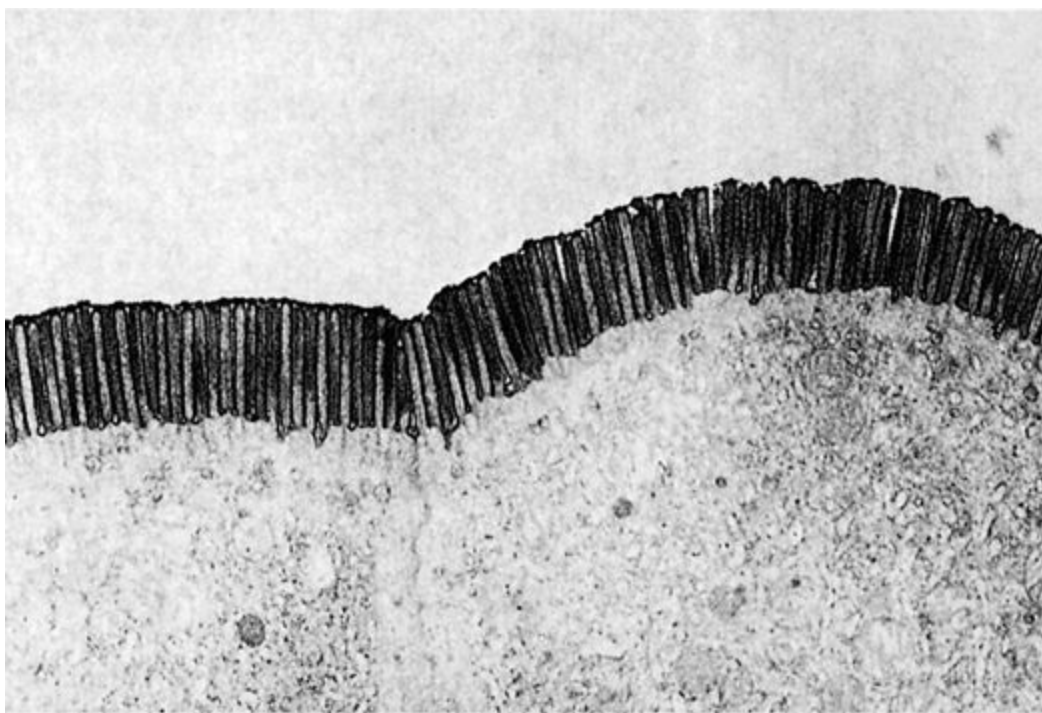


Figura 5-5 Eletromicrografia de microvilos de células epiteliais do intestino delgado (2.800×).

(De Hopkins CR: Structure and Function and Cells. Philadelphia, WB Saunders, 1978.)

Em células menos ativas, os microvilos podem ser esparsos e curtos; no epitélio intestinal, cuja função principal é o transporte e a absorção de substâncias, eles são muito compactados uns aos outros e medem de 1 a 2 μm de comprimento, aumentando assim grandemente a área de superfície das células. Cada microvilo contém um eixo formado por 25 a 30 **filamentos de actina**, contendo ligações cruzadas formadas por **vilina**, e presos a uma região amorfa na sua extremidade, se estendendo daí para o citoplasma, onde os filamentos de actina estão embebidos na trama terminal. A **trama terminal** é um complexo de moléculas de actina e espectrina, além de filamentos intermediários localizados no córtex das células epiteliais (Figs. 5-6 a 5-8). Em intervalos regulares, a **miosina I** e a **calmodulina** conectam os filamentos de actina à membrana plasmática dos microvilos, dando-lhes suporte. Epitélios que não atuam na absorção ou no transporte podem exibir microvilos sem eixos de filamentos de actina.



Figura 5-6 Eletromicrografia de grande aumento de microvilos (60.800×).

(De Hopkins CR: Structure and Function and Cells. Philadelphia, WB Saunders, 1978.)

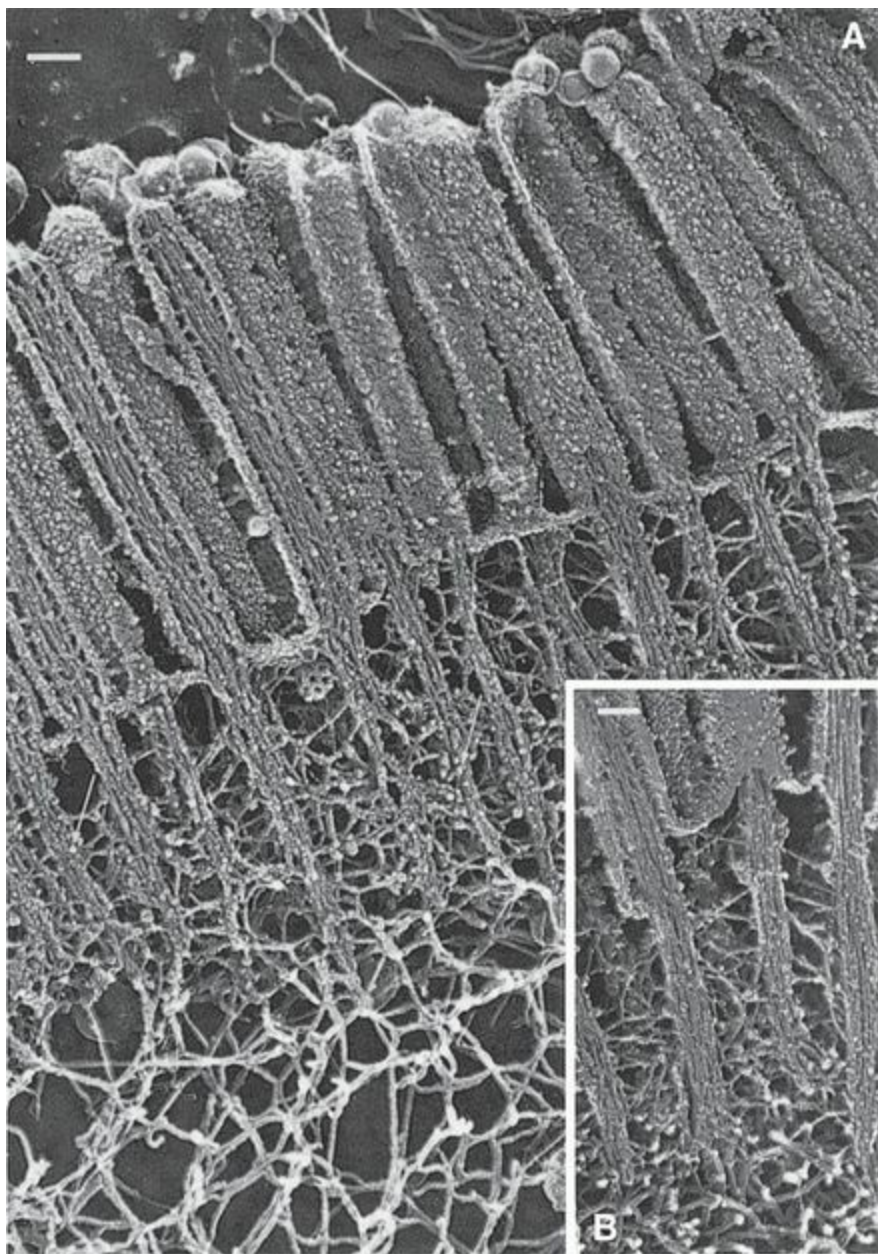


Figura 5-7 Eletromicrografia da trama terminal e dos microvilos. Observe que os filamentos de actina dos microvilos são ligados à trama terminal. A, 83.060X; B, (*detalhe*) 66.400X.

(De Hirokane N, Tilney LG, Fujiwara K, Heuser JE: Organization of actin, myosin, and intermediate filaments in the brush border of intestinal epithelial cells. J Cell Biol 94:425-443, 1982.)

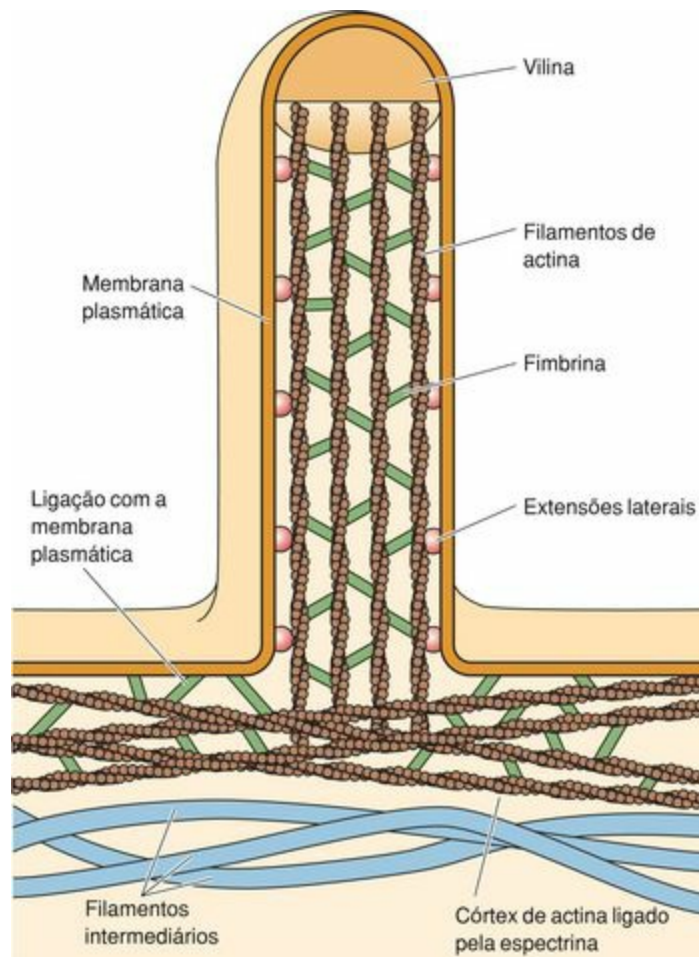


Figura 5-8 A estrutura de um microvilos.

Ao microscópio óptico, um epitélio corado com técnicas para evidênciação de carboidratos revela o glicocálix, evidente em eletromicrografias como uma cobertura amorfa e de aspecto floculento sobre a superfície luminal dos microvilos. O **glicocálix** é formado por resíduos de carboidratos ligados a proteínas transmembranares da membrana plasmática.

Estas glicoproteínas participam da proteção e do reconhecimento celular ([Cap. 2](#)).

Os **estereocílios** (não confundir com cílios) são longos microvilos encontrados apenas nos epitélios de revestimento do epidídimo e do canal deferente, e nas células pilosas sensoriais da cóclea (ouvido interno). Acredita-se que estas estruturas não móveis geralmente sejam rígidas, por causa do seu eixo de filamentos de actina. No epidídimo, eles provavelmente funcionam aumentando a área de superfície; nas células pilosas do ouvido, eles funcionam na geração de sinais.

CÍLIOS

Os cílios são longas estruturas móveis, semelhantes a pêlos, que emanam da superfície apical da célula. Seu eixo é composto de um complexo arranjo de microtúbulos conhecido como axonema.

Os cílios são projeções móveis, semelhantes a pêlos (diâmetro de 0,2 μm ; comprimento de 7 a 10 μm), que emanam da superfície de certas células epiteliais. No epitélio ciliado do sistema respiratório (p. ex., no revestimento da mucosa da traquéia e dos brônquios) e na tuba uterina, pode

haver centenas de cílios com disposição ordenada na superfície luminal das células. Outras células epiteliais, tais como as células pilosas do aparelho vestibular no ouvido interno, possuem um único cílio, que funciona em um mecanismo sensorial.

Os cílios são especializados para a função de propulsão do muco e de outras substâncias na superfície do epitélio através de rápidas oscilações rítmicas. Os cílios da árvore respiratória, por exemplo, movem o muco e restos celulares em direção à orofaringe, onde podem ser deglutidos ou expectorados. Os cílios da tuba uterina movem o ovo fertilizado em direção ao útero.

A microscopia eletrônica revela que os cílios possuem uma estrutura interna específica que é consistentemente conservada através dos reinos vegetal e animal (Figs. 5-9 e 5-10). O eixo dos cílios contém um complexo de microtúbulos arranjados uniformemente chamado de **axonema**. O axonema é composto de um número constante de microtúbulos longitudinais arranjados em uma consistente organização de $9 + 2$ (Fig. 5-10B). Esta notação representa dizer que os dois microtúbulos localizados centralmente (**mônades**) são regularmente circundados por nove **díades** (ou **pares**) de microtúbulos. Os dois microtúbulos localizados no centro do axonema estão separados um dos outros, e cada um apresenta um perfil circular em corte transversal, composto de 13 protofilamentos. Cada uma das nove díades é composta de duas subunidades (dois microtúbulos). Em corte transversal, a **subunidade A** é um microtúbulo composto de 13 protofilamentos, exibindo um perfil circular. A **subunidade B** possui 10 protofilamentos, exibe um perfil circular incompleto em cortes transversais, e compartilha três protofilamentos da subunidade A.

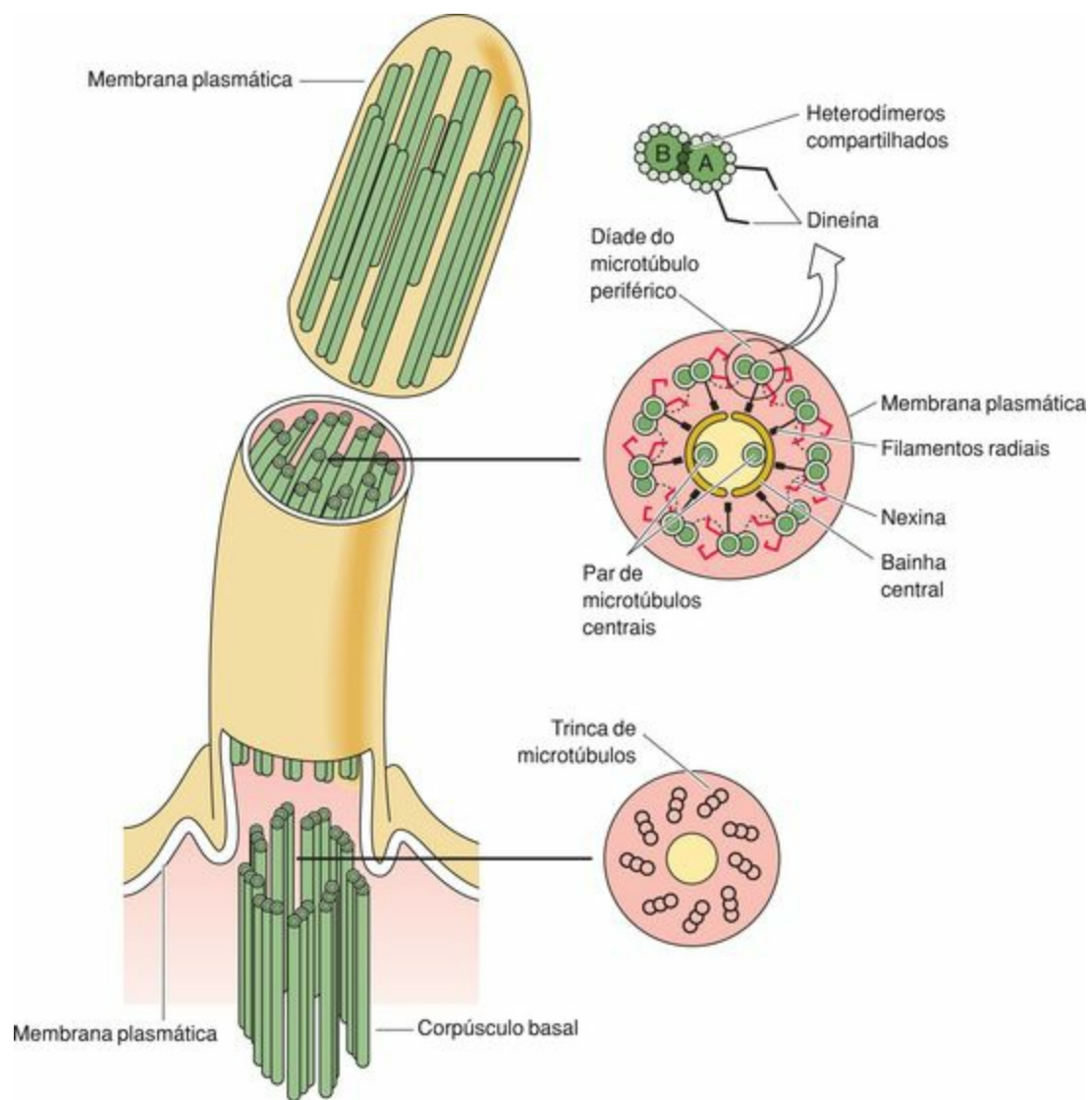


Figura 5-9 O arranjo microtubular do axonema no cílio.

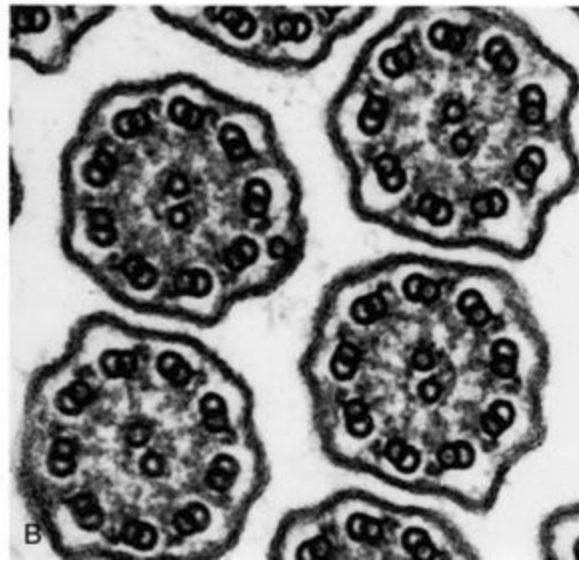
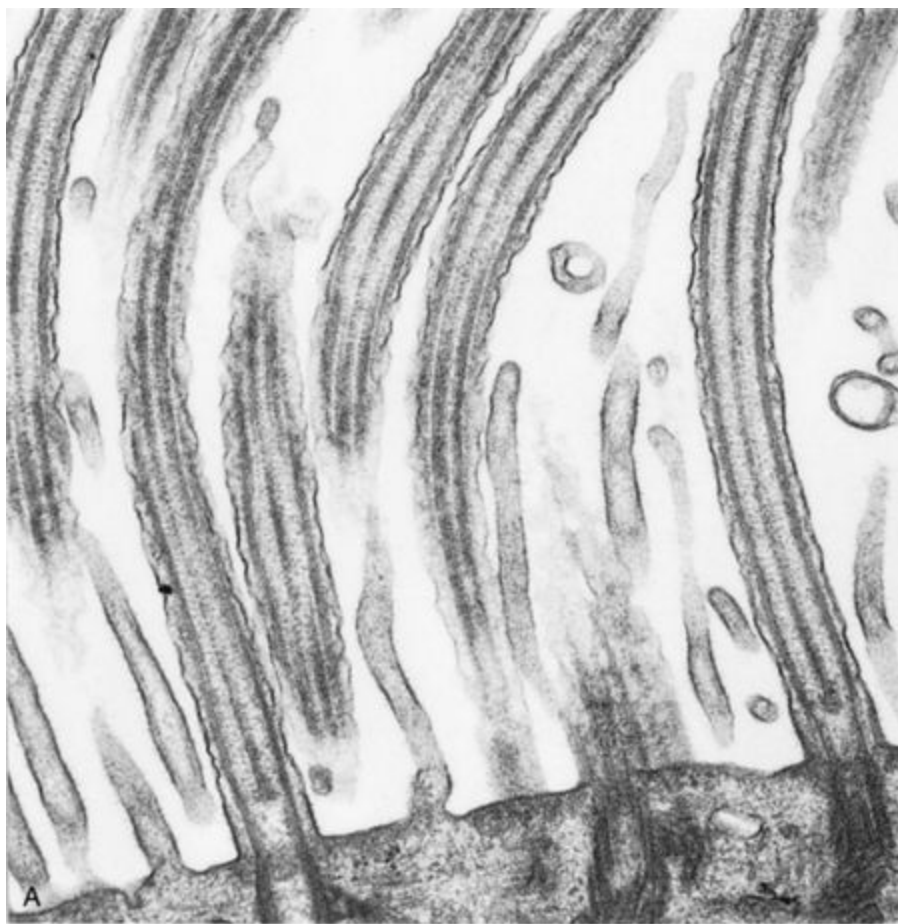


Figura 5-10 Eletromicrografias dos cílios. A, Corte longitudinal de cílios (36.000×). B, Vista de cortes transversais demonstrando o arranjo microtubular nos cílios (88.000×).

(De Leeson TS, Leeson CR, Paparo AA: *Text/Atlas de Histology*. Philadelphia, WB Saunders, 1988.)

Vários complexos de proteínas elásticas estão associados ao axonema. **Filamentos radiais** se projetam da subunidade A do interior de cada díade em direção à **bainha central** que envolve as duas mônades. As díades vizinhas estão conectadas por **nexina**, uma outra proteína elástica, que se estende da subunidade A de uma díade para a subunidade B da díade adjacente (Fig. 5-9).

A **dineína**, uma proteína associada aos microtúbulos, a qual tem atividade ATPásica e também é ativa nos flagelos, se irradia da subunidade A de uma díade em direção à subunidade B da díade

vizinha, sob a forma de extensões semelhantes a braços. Esses braços da dineína estão dispostos a intervalos de 24 nm ao longo da extensão da subunidade A. A porção da dineína com atividade ATPásica, ao hidrolisar o ATP, fornece a energia para o dobramento ciliar. O movimento dos cílios é iniciado quando os braços da dineína se ligam temporariamente a sítios específicos nos protofilamentos das díades adjacentes, deslizando-os em direção à extremidade dos cílios. Entretanto, a nexina, uma proteína elástica que se estende entre díades adjacentes, restringe esta ação até certo ponto, traduzindo assim o movimento de deslizamento em um movimento de dobramento. Quando o cílio se dobra, um processo dependente de energia, o complexo de proteínas elásticas é estendido. Quando os braços da dineína se soltam da subunidade B, o complexo de proteínas elásticas retorna ao seu comprimento original, fazendo com que o cílio volte à sua posição retilínea (o que não requer energia), efetuando o movimento de partículas na ponta do cílio.

CORRELAÇÕES CLÍNICAS

A síndrome de Kartagener resulta de defeitos hereditários na dineína ciliar que normalmente forneceria a energia para o dobramento dos cílios. Assim, as células ciliadas sem a dineína são impedidas de funcionar. Pessoas que têm esta síndrome são suscetíveis a infecções pulmonares, pois suas células epiteliais ciliadas falham em limpar o trato de restos particulados e bactérias. Além disso, homens com esta síndrome são estéreis, uma vez que seus espermatozoides são imóveis.

O arranjo de microtúbulos $9 + 2$ dentro do axonema continua ao longo da maior parte da extensão do cílio, exceto em sua base, onde ele é fixado ao corpúsculo basal ([Fig. 5-9](#)). A morfologia do **corpúsculo basal** é similar à de um centríolo, que é composto por nove trincas de microtúbulos e nenhuma mônade.

Os corpúsculos basais se desenvolvem a partir dos **organizadores de procentríolos**. À medida que dímeros de tubulina são adicionados, o procentríolo se alonga para formar as nove trincas de microtúbulos características do corpúsculo basal. Após a formação, o corpúsculo basal migra para as proximidades da membrana plasmática apical e dá origem a um cílio. Nove díades de microtúbulos se desenvolvem das nove trincas do corpúsculo basal, e um único par central de microtúbulos se forma, dando ao cílio seu arranjo característico de microtúbulos no padrão $9 + 2$.

Domínio Basolateral

O domínio basolateral inclui as superfícies basal e lateral da membrana plasmática de células epiteliais.

O domínio basolateral pode ser subdividido em duas regiões: a membrana plasmática das superfícies laterais e a membrana plasmática da superfície basal. Cada região possui suas próprias especializações juncionais e receptores para hormônios e neurotransmissores. Além disso, estas regiões são ricas em $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$ e canais iônicos e são sítios para a via de secreção constitutiva.

ESPECIALIZAÇÕES DA MEMBRANA DE SUPERFÍCIE LATERAL

As especializações da membrana da superfície lateral revelam a presença de complexos juncionais.

A microscopia óptica revela linhas laterais chamadas **barras terminais**, onde células epiteliais estão em contato e, presumivelmente, ligadas umas às outras. Especialmente notáveis na região do perímetro apical do epitélio simples cilíndrico que reveste os intestinos, as barras terminais foram anteriormente consideradas como sendo compostas por uma substância cimentante intercelular amorfa. Cortes horizontais através das barras terminais mostraram que estas eram contínuas ao redor de toda a circunferência apical de cada célula, indicando que as barras terminais ligavam cada célula adjacente uma à outra. A microscopia eletrônica revelou que, de fato, as barras terminais são compostas de intrincados **complexos juncionais**. Estes complexos, que mantêm unidas as células epiteliais contíguas, são formados por três diferentes tipos de junções intercelulares ([Fig. 5-11](#)):

As **junções de oclusão** atuam na união entre as células de modo a formar uma barreira com permeabilidade variável e seletiva, evitando que substâncias tomem uma rota intercelular, fazendo com que elas passem através das camada epitelial.

As **junções de adesão** (ou **de ancoragem**) atuam mantendo a adesão do tipo célula-célula ou a adesão do tipo célula-lâmina basal⁴.

As **junções comunicantes** atuam na permissão do movimento de íons ou moléculas sinalizadoras entre os citoplasmas de células adjacentes, deste modo promovendo o acoplamento elétrico e metabólico das células adjacentes.

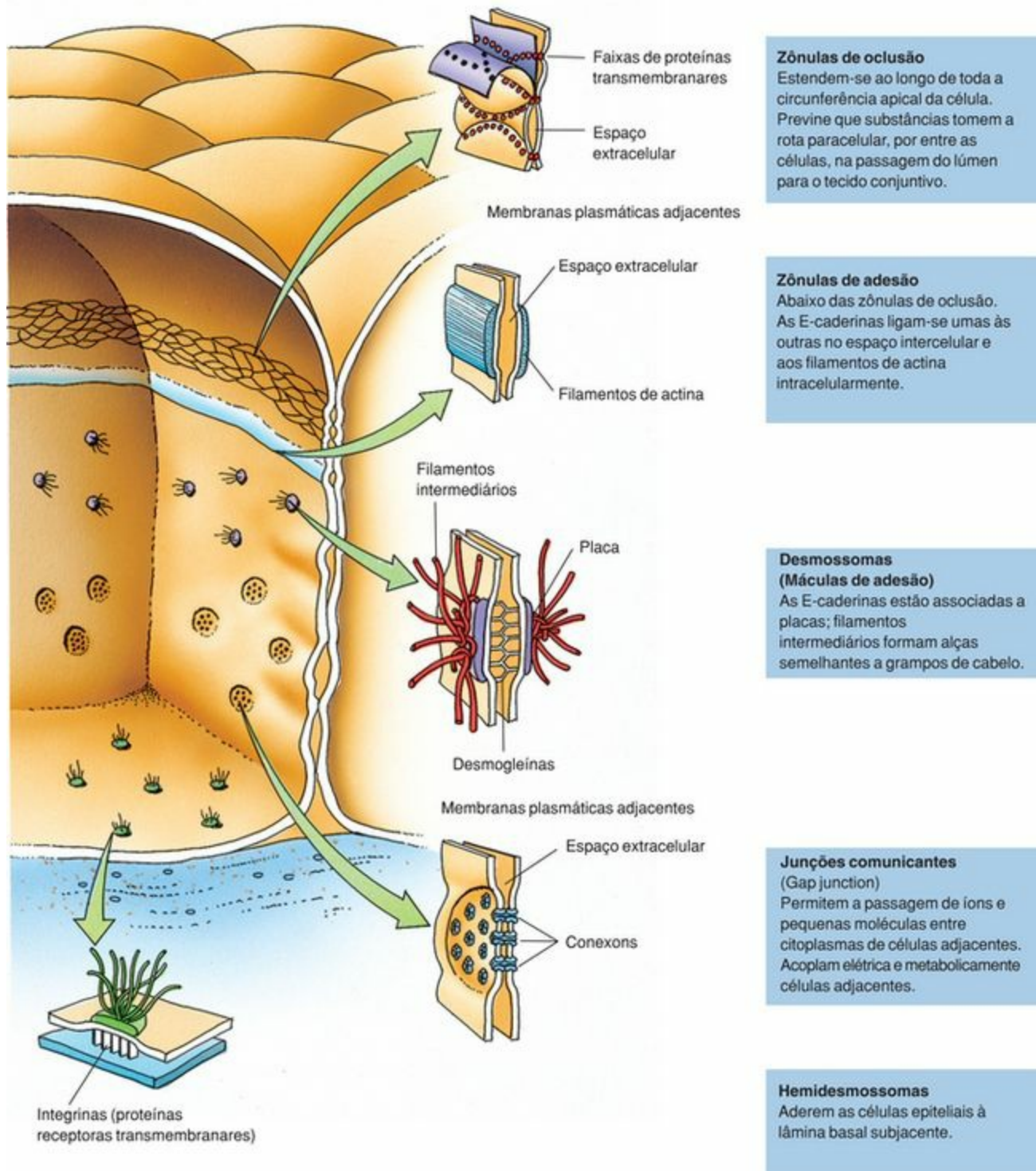


Figura 5-11 Complexos juncionais, junções comunicantes e hemidesmossomas.

Os três componentes de um complexo juncional são as zônulas de oclusão, as zônulas de adesão e os desmossomas (ou máculas de adesão).

Zônulas de Oclusão (Zonulae Occludentes)

As zônulas de oclusão impedem o movimento de proteínas de membrana entre os domínios apical e basolateral e impedem o movimento intercelular de moléculas hidrossolúveis.

As zônulas de oclusão, também chamadas de *tight junctions*, estão localizadas entre as membranas plasmáticas adjacentes e são as junções localizadas na região mais próxima da superfície apical entre as células do epitélio (Fig. 5-11). Elas formam uma junção “semelhante a um cinturão” que envolve toda a circunferência apical da célula, próximo ao domínio apical. Em eletromicrografias, as membranas plasmáticas adjacentes se aproximam umas das outras; seus folhetos externos se fundem, então divergem e daí se fundem novamente várias vezes dentro de uma distância de 0,1 a 0,3 μm (Fig. 5-12). Nos sítios de fusão, proteínas juncionais transmembranares chamadas de **claudinas** e **occludinas** se unem umas às outras, formando assim uma espécie de lacre de fechamento, ocluindo o espaço intercelular. A análise de membranas plasmáticas nas zônulas de oclusão por criofraturas mostra um aspecto semelhante a um “acolchoado” de faixas anastomosadas, conhecidas como **faixas das junções de oclusão**, na face P, e uma rede correspondente de sulcos na face E (Fig. 5-13).

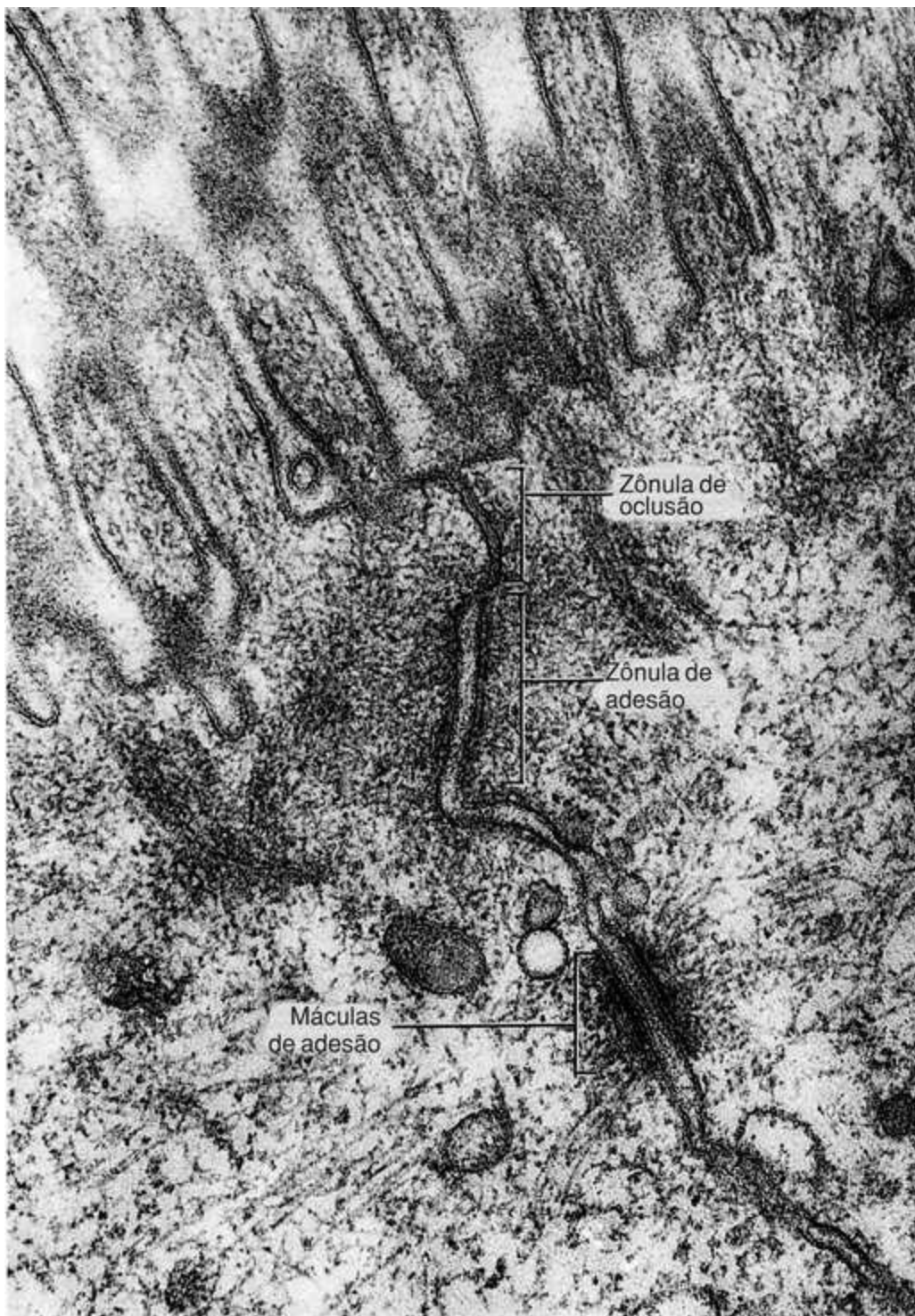


Figura 5-12 Eletromicrografia do complexo juncional.

(De Fawcett DW: The Cell, 2nd ed. Philadelphia, WB Saunders, 1981.)



Figura 5-13 Réplica de criofratura mostrando uma área de uma junção de oclusão (zônula de oclusão) em células do revestimento epitelial de intestino delgado de um porquinho-da-Índia (60.000×). A face P da membrana dos microvilos (M) possui menos partículas intramembranas do que a face P da membrana plasmática lateral (L). Note as protrusões terminais livres (*setas*) em formato de crista e o desmossoma (D).

(De Trier JS, Allan CH, Marcial MA, Madara JL: *Structural features of the apical and tubulovesicular membranes of rodent small intestinal tuft cells. Anat Rec* 219:69-77, 1987.)

Embora tanto as ocludinas como as claudinas participem da formação da junção de oclusão, parece que as claudinas têm um papel mais ativo porque estas são as proteínas provavelmente responsáveis pela obliteração do espaço intercelular pela formação das faixas das junções de oclusão descritas anteriormente. Como as claudinas são independentes de cálcio, elas não formam adesões celulares fortes. Por isso, seu contato deve ser reforçado por **caderinas**, assim como também

por proteínas citoplasmáticas da zônula de oclusão, tais como ZO1, ZO2 e ZO3.

As junções de oclusão atuam de duas formas: (1) elas previnem/impedem o movimento de proteínas de membrana do domínio apical para o domínio basolateral e vice-versa; (2) elas promovem a fusão das membranas plasmáticas de células adjacentes de modo a proibir que moléculas hidrossolúveis passem por entre as células. Dependendo do número e dos padrões das faixas na zônula, algumas junções de oclusão são ditas “impermeáveis” (“*tight*”, algo como mais fortes ou intimamente unidas), enquanto que outras são “permeáveis” (“*leaky*”, ou seja, permitem um certo “vazamento” ou escape específico de substâncias). Estes termos refletem a eficiência das células em manter a integridade da barreira epitelial entre dois compartimentos corporais adjacentes.

Zônulas de Adesão (*Zonulae Adherentes*)

As zônulas de adesão são junções semelhantes a cinturões que auxiliam as células adjacentes a se aderir uma às outras.

As zônulas de adesão do complexo juncional estão localizadas logo abaixo das zônulas de oclusão e também envolvem todo perímetro apical da célula (Fig. 5-11). O espaço intercelular de 15 a 20 nm entre os folhetos externos de duas membranas plasmáticas adjacentes é ocupado pelos domínios extracelulares de **caderinas** (Fig. 5-12). Estas proteínas integrais da membrana plasmática dependentes de Ca^{2+} , são **proteínas transmembranares de ligação**. Seu domínio intracitoplasmático se liga a uma região especializada da trama terminal, especificamente a um feixe de filamentos de actina que corre paralelamente e ao longo da superfície citoplasmática apical da membrana plasmática. Os filamentos de actina estão ligados uns aos outros e à membrana plasmática por proteínas de ancoragem caracterizadas como **catenina**, **vinculina** e **α -actinina** (Cap. 2). A região extracelular das caderinas de uma célula forma ligações com as da célula adjacente, participando na formação da zônula de adesão. Assim, esta junção não apenas une as membranas plasmáticas de uma célula à outra, mas também promove uma associação do citoesqueleto das duas células através das proteínas transmembranares de ligação (por isso, as junções de adesão são também conhecidas como **junções de ancoragem** — neste caso, para o citoesqueleto).

A **faixa de adesão** (*fascia adherens*) é similar à zônula de adesão, mas não envolve toda a circunferência apical da célula. Em vez de se assemelhar a um cinturão, ela é semelhante a uma “fita” ou “faixa” (daí o nome). As células musculares cardíacas, por exemplo, estão unidas umas às outras em suas extremidades através de faixas de adesão, entre outros tipos de junções.

Desmossomas (Máculas de Adesão, *Maculae Adherentes*)

Os desmossomas são junções semelhantes a soldas localizadas ao longo das membranas plasmáticas laterais da célula que ajudam a resistir a estresses mecânicos.

Os desmossomas são os últimos dos três componentes dos complexos juncionais. Estas junções, semelhantes a um “ponto de solda”, também parecem ser aleatoriamente distribuídas ao longo das membranas plasmáticas laterais de células de epitélios simples e por toda a superfície da membrana plasmática de células de epitélios estratificados pavimentosos, especialmente na epiderme.

Cada desmossoma apresenta duas **placas de adesão** em formato de disco ($\sim 400 \times 250 \times 10$ nm), de aspecto bastante elétron-denso, localizadas opostas uma à outra nas faces citoplasmáticas das membranas plasmáticas de células epiteliais adjacentes (Fig. 5-14; veja também a Fig. 5-11). Cada placa é composta de uma série de proteínas de adesão (ou proteínas de ancoragem), das quais as mais bem caracterizadas são as **desmoplaquinas** e as **pecoglobinas**.

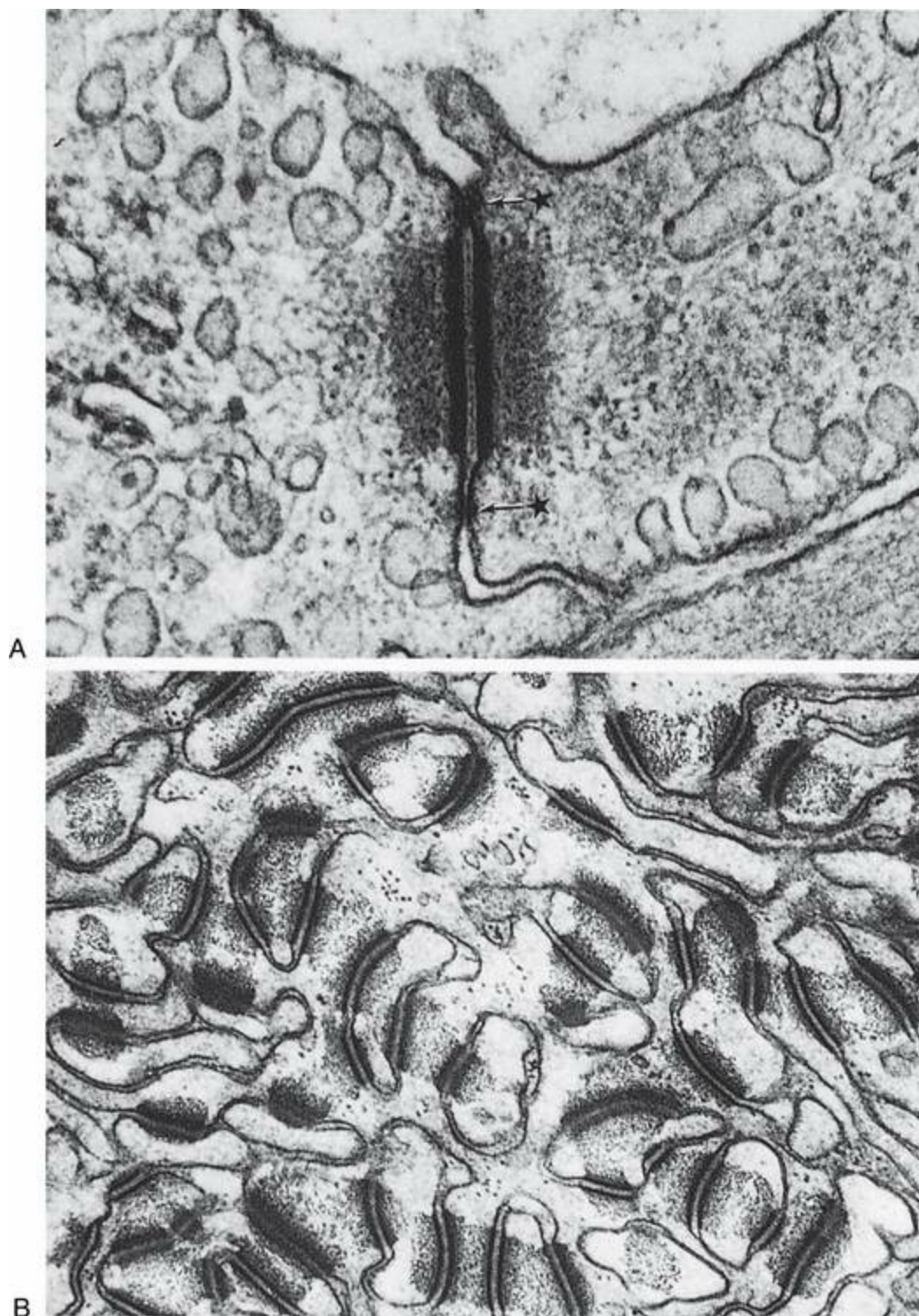


Figura 5-14 Eletromicrografias de desmossomas. Observe o acúmulo denso de filamentos intermediários intracelulares se inserindo na placa elétron-densa de cada célula (*asterisco*).

(De Fawcett DW: *The Cell*, 2nd ed. Philadelphia, WB Saunders, 1981.)

Os **filamentos intermediários** (Cap. 2) de quitoqueratinas⁵ encontram-se inseridos na placa, onde formam alças semelhantes a um grampo de cabelo, em seguida se estendendo de volta para o citoplasma. Acredita-se que estes filamentos sejam responsáveis pela dispersão das forças que exercem estresse mecânicos sobre a célula.

CORRELAÇÕES CLÍNICAS

Algumas pessoas produzem auto-anticorpos contra proteínas dos desmossomas, especialmente aquelas da pele, resultando em uma doença de pele chamada **pênfigo vulgar**. A ligação de auto-anticorpos às proteínas dos desmossomas rompe a adesão celular, levando à formação difusa de bolhas e à conseqüente perda de fluidos extracelulares; se não tratada, esta condição leva à morte. O tratamento com esteróides sistêmicos e agentes imunossupressores geralmente controla esta doença.

Na região das placas de adesão opostas, o espaço intercelular tem até 30 nm de largura e contém materiais filamentosos com uma delgada linha densa vertical localizada no meio do espaço intercelular. A microscopia eletrônica de alta resolução revela que o material filamentoso é composto por **desmogleínas** e **desmocolinas**, componentes da família de caderinas, proteínas transmembranares de ligação Ca^{2+} -dependentes. Na presença de Ca^{2+} , seus domínios extracelulares se ligam aos das células adjacentes. Na presença de um agente quelante de cálcio, os desmossomas se quebram em metades e as células se separam. Desta forma, duas células são necessárias para formação de um desmossoma. Os domínios citoplasmáticos das proteínas transmembranares de ligação se acoplam às desmoplaquinas e placoglobinas constituintes das placas elétron-densas.

Junções Comunicantes (*Gap Junctions*)

As junções comunicantes (gap junctions), também chamadas de nexi (singular: nexus), são regiões de comunicação intercelular.

As junções comunicantes (*gap junctions*) são amplamente difundidas nos tecidos epiteliais por todo o corpo, como em células musculares cardíacas, células musculares lisas e neurônios, mas não em células musculares esqueléticas. Elas diferem das junções de oclusão e de adesão, pois medeiam a comunicação intercelular por permitir a passagem de várias pequenas moléculas entre os citoplasmas de células adjacentes. A fenda intercelular na junção comunicante é estreita e constante, com cerca de 2 a 4 nm.

As junções comunicantes são formadas por seis proteínas transmembranares que medeiam a comunicação intercelular. Elas se organizam para formar estruturas semelhantes a minúsculos canais chamadas de **conexons**, poros aquosos que atravessam a membrana plasmática e que se estendem cerca de 1,5 nm no espaço intercelular (Fig. 5-11). Atualmente, acredita-se que possa haver mais de 20 diferentes conexinas, as quais podem se organizar em vários diferentes arranjos de conexons que podem estar relacionados a funções específicas. Cada junção comunicante pode ser formada por grupos de poucas a milhares de conexons. Quando um conexon de uma membrana plasmática está emparelhado com seu par na membrana plasmática adjacente, os dois conexons se fundem, formando um canal hidrofílico funcional de comunicação intercelular (Fig. 5-15). Com um diâmetro de 1,5 a 2,0 nm, o canal hidrofílico permite a passagem de íons, aminoácidos, vitaminas, monofosfato cíclico de adenosina (AMP cíclico ou AMPc), certos hormônios e moléculas menores do que 1 kDa de tamanho.

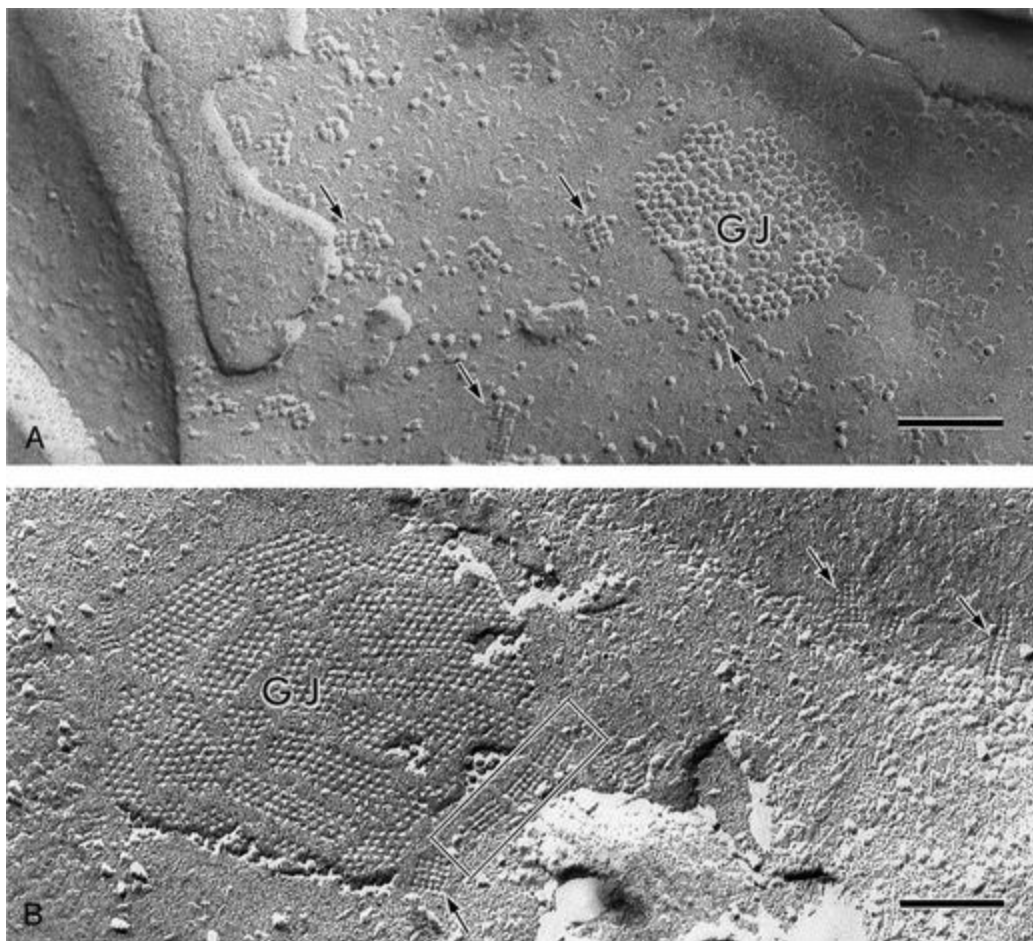


Figura 5-15 Eletromicrografias de réplicas de criofratura mostrando partículas intramembranas da membrana plasmática de astrócitos (barra = 0,1 μm). A, Fratura da face protoplasmática. Arranjos ortogonais de partículas (OAP; *setas*) são observados próximos à junção comunicante (GJ). Note as respectivas diferenças nas partículas em OAP e GJ com relação ao formato (quadrada e circular), tamanho (média, 30 nm^2 e 45 nm^2) e organização (ortogonal e hexagonal). B, Fratura da face ectoplasmática (externa). As depressões correspondentes de OAP estão orientadas em colunas (*setas*) próximo às depressões da GJ. Três OAP apresentam-se reunidas (*retângulo demarcado*).

(De Yakushigawa H, Tokumaga Y, Inanobe A, et al: A novel junction-like membrane complex in the optic nerve astrocyte of the Japanese macaque with a possible relation to a potassium channel. *Anat Rec* 250:465-474, 1998.)

As junções comunicantes são reguladas e podem ser abertas ou fechadas rapidamente. Embora o mecanismo de abertura e de fechamento ainda não esteja completamente compreendido, já foi mostrado experimentalmente que uma diminuição no pH citossólico ou um aumento das concentrações de Ca^{2+} citossólico fecha as junções comunicantes. Por sua vez, um alto pH ou baixas concentrações de Ca^{2+} abrem os canais. Além disso, as junções comunicantes exibem diferentes propriedades com diversas permeabilidades de seus canais em células diferentes.

As junções comunicantes exibem muitas funções diferentes no corpo, incluindo o compartilhamento celular de moléculas para a continuidade da coordenação fisiológica dentro de um tecido em particular. Por exemplo, quando a glicose é necessária na corrente sanguínea, o sistema nervoso estimula células do fígado (hepatócitos) a iniciar a quebra do glicogênio. Como nem todos

hepatócitos são individualmente estimulados, o sinal é disparado de um hepatócito para outro através de junções comunicantes, desta forma acoplando os hepatócitos uns aos outros. As junções comunicantes também funcionam no acoplamento elétrico de células (*i. e.*, no músculo cardíaco e nas células musculares lisas do tubo gastrointestinal durante a peristalse), assim coordenando as atividades destas células. As junções comunicantes também são importantes durante a embriogênese, pois permitem o acoplamento elétrico das células do embrião em desenvolvimento e a distribuição de moléculas informativas através das massas de células em migração, mantendo-as deste modo coordenadas na adequada via de desenvolvimento.

CORRELAÇÕES CLÍNICAS

Mutações nos genes das conexinas têm sido associadas a uma **surdez não-sindrômica e à eritroqueratodermia variável**, uma doença da pele. Além disso, a migração desordenada de células das cristas neurais durante o desenvolvimento tem sido associada a mutações nos genes das conexinas, resultando em defeitos na formação dos vasos pulmonares do coração.

ESPECIALIZAÇÕES DA SUPERFÍCIE BASAL

As especializações da superfície basal incluem a lâmina basal, invaginações da membrana plasmática e hemidesmossomas.

Três importantes características marcam a superfície basal dos epitélios: a lâmina basal, invaginações da membrana plasmática e hemidesmossomas, que ancoram a membrana plasmática basal à lâmina basal. A lâmina basal é uma estrutura de suporte extracelular secretada pelo epitélio e está localizada no limite entre o epitélio e o tecido conjuntivo subjacente. A estrutura e aparência da lâmina basal são discutidas no [Capítulo 4](#).

Invaginações da Membrana Plasmática

As invaginações da membrana plasmática de superfície basal aumentam a área de superfície disponível para transporte.

A superfície basal de alguns epitélios, especialmente aqueles envolvidos no transporte de íons, possui múltiplas invaginações semelhantes a dedos na membrana plasmática basal que aumentam a área de superfície da membrana plasmática e promovem no citoplasma basal uma separação de compartimentos citoplasmáticos ricos em mitocôndrias. As mitocôndrias fornecem a energia necessária para o transporte ativo dos íons com o estabelecimento de gradientes osmóticos para assegurar o movimento de água através do epitélio, tal como nos túbulos renais. O grau de compactação das membranas plasmáticas invaginadas, acoplado à disposição das mitocôndrias em meio às invaginações, dá uma aparência estriada ao citoplasma basal das células quando vistas ao microscópio óptico; esta é a origem do termo **ductos estriados**, descrito para certos ductos intralobulares das glândulas salivares.

Hemidesmosomas

Os hemidesmosomas ligam a membrana plasmática de superfície basal à lâmina basal subjacente.

Os hemidesmosomas se assemelham a metades de desmosomas e servem para aderir a membrana plasmática de superfície basal à lâmina basal (Fig. 5-16; veja também a Fig. 5-11). As **placas de adesão**, compostas por desmoplaquinas, plectina e outras proteínas associadas, estão presentes na face citoplasmática da membrana plasmática. **Tonofilamentos de queratinas** se inserem nestas placas, ao contrário daqueles dos desmosomas, onde os filamentos entram na placa e então fazem uma volta, saindo da mesma. Os domínios citoplasmáticos das **proteínas transmembranares de ligação** estão fixados à placa, enquanto seus domínios extracelulares se ligam à **laminina** e ao **colágeno do tipo IV** da lâmina basal. As proteínas transmembrana de ligação dos hemidesmosomas são **integrinas**, uma família de receptores da matriz extracelular, enquanto aquelas dos desmosomas pertencem à família das caderinas, uma família de proteínas de adesão do tipo célula-célula.

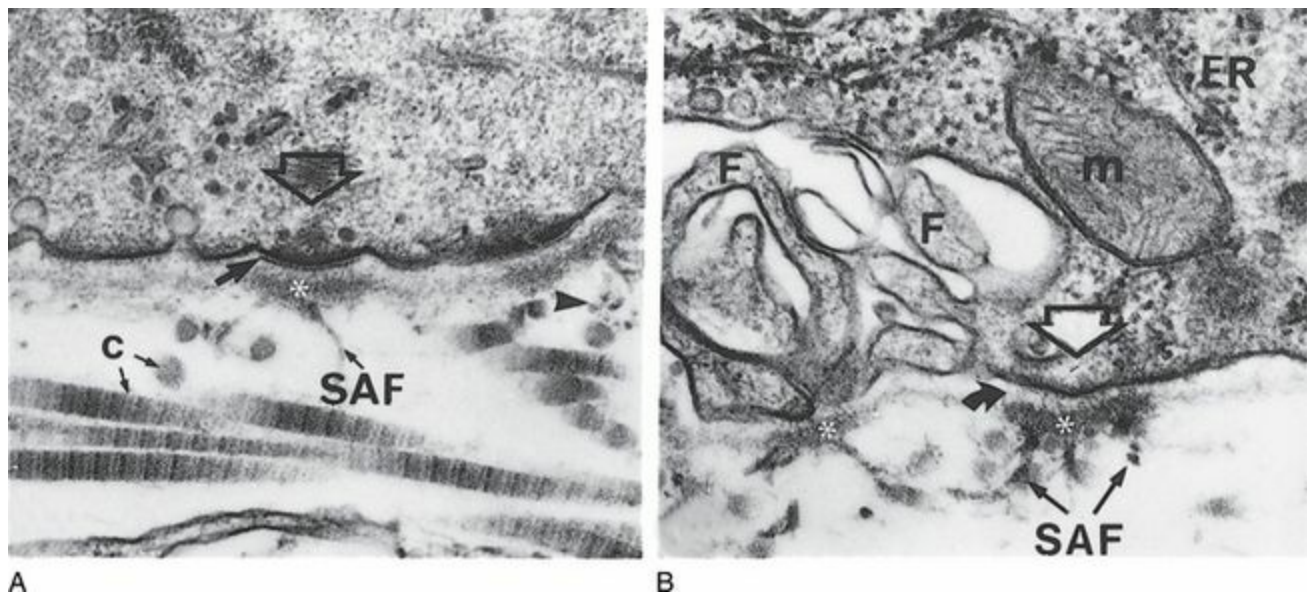


Figura 5-16 Eletromicrografias de hemidesmosomas ilustrando a relação das fibrilas de ancoragem (SAFs), compostas de colágeno tipo VII, com a lâmina densa e o colágeno do tipo III das fibras reticulares da lâmina reticular. c, Fibras colágenas; RE, Retículo endoplasmático; F, Extensões celulares. *Setas grandes abertas* indicam a face citoplasmática dos hemidesmosomas; o *asterisco* indica a placa de inserção das SAF.

(De Clermont Y, Xia L, Turner JD, Hermo L: *Striated anchoring fibrils-anchoring plaque complexes and their relation to hemidesmosomes of myoepithelial and secretory cells in mammary glands of lactating rats. Anat Rec* 237:318-325, 1993.)

Renovação das Células Epiteliais

As células que compõem os tecidos epiteliais geralmente exibem uma alta taxa de renovação, a qual está relacionada com sua localização e função. O espaço de tempo para renovação celular permanece constante em um epitélio em particular.

CORRELAÇÕES CLÍNICAS

Cada epitélio no corpo tem suas próprias características exclusivas, localização, morfologia celular e assim por diante, todas as quais estando relacionadas com a sua função. Em certas condições patológicas, a população de células de um epitélio pode sofrer **metaplasia**, transformando-se em outro tipo de epitélio.

O epitélio pseudo-estratificado cilíndrico ciliado dos brônquios de fumantes crônicos pode sofrer **metaplasia pavimentosa**, transformando-se em um epitélio estratificado pavimentoso. Esta mudança prejudica a função, mas o processo pode ser revertido quando a agressão patológica é removida.

Tumores que se originam de células epiteliais podem ser benignos (não-malignos) ou malignos. Tumores malignos originados a partir de epitélios são chamados de **carcinomas**; aqueles originados de células epiteliais glandulares são chamados de **adenocarcinomas**. É interessante notar que, em adultos, os adenocarcinomas são os tipos de câncer mais freqüentes, e que após 45 anos de idade cerca de 90% são de origem de células epiteliais. Entretanto, em crianças com menos de 10 anos de idade, os cânceres derivados de epitélios são os menos prevalentes tipos de câncer.

As células da epiderme, por exemplo, são constantemente renovadas pela divisão celular das células da camada basal (células-tronco). Deste ponto, as células da camada basal (camada germinativa) começam sua migração até a superfície, sendo progressivamente queratinizadas até alcançarem a superfície, onde morrem e descamam; o evento total ocorre em aproximadamente 28 dias. Outras células epiteliais são renovadas em menos tempo.

O revestimento celular do intestino delgado é substituído a cada 4 a 6 dias pelas células regenerativas (células-tronco) na base das criptas (invaginações epiteliais tubulosas, semelhantes a glândulas, presentes na mucosa intestinal). Em seguida, as novas células migram para o topo das vilosidades, onde morrem e são descamadas. Outros epitélios ainda, por exemplo, são renovados periodicamente até alcançar a vida adulta; subseqüentemente, a população de células permanece por toda a vida. Entretanto, quando um grande número de células é perdido por causa de lesões ou por destruição tóxica aguda, a proliferação celular é iniciada e a população celular é restaurada.

GLÂNDULAS

As glândulas se originam a partir de brotamentos e invaginações de células epiteliais, os quais abandonam a superfície onde se desenvolvem e penetram no tecido conjuntivo subjacente, produzindo uma lâmina basal ao seu redor. As unidades secretoras, juntamente com os seus ductos, formam o **parênquima** da glândula, enquanto o **estroma** da glândula é representado pelos elementos do tecido conjuntivo que invadem e sustentam o parênquima.

Os epitélios glandulares elaboram seu produto de secreção intracelularmente pela síntese de macromoléculas, que são geralmente acondicionadas e armazenadas em vesículas chamadas **grânulos de secreção**. O produto de secreção pode ser um hormônio polipeptídico (p. ex., da hipófise); uma substância oleosa (p. ex., das glândulas ceruminosas do canal auditivo); um mucinogênio (p. ex., de células caliciformes); ou leite, uma combinação de proteínas, lipídios e carboidratos (p. ex., de glândulas mamárias). Outras glândulas (tais como as glândulas sudoríparas) secretam pouco além do exsudato que elas recebem da corrente sangüínea. Além disso, os ductos estriados (p. ex., aqueles das glândulas salivares maiores) atuam como bombas de íons que modificam as substâncias produzidas por suas unidades secretoras.

As glândulas são classificadas em dois grandes grupos, com base no método de distribuição de seus produtos de secreção:

Glândulas exócrinas secretam seus produtos através de ductos para a superfície epitelial interna ou externa da qual foram originadas.

Glândulas endócrinas são glândulas que **não possuem ductos**, pois perdem suas conexões com o epitélio de origem, e assim secretam seus produtos para os vasos sangüíneos ou linfáticos para distribuição.

Muitos tipos celulares secretam moléculas sinalizadoras chamadas **citocinas**, que realizam a função de comunicação do tipo célula-célula. As citocinas são liberadas por **células sinalizadoras** e agem nas **células-alvo**, as quais possuem receptores para a molécula sinalizadora específica (a sinalização por hormônios é discutida em detalhes no [Cap. 2](#)).

Dependendo da distância que a citocina deva seguir até alcançar sua célula-alvo, seu efeito pode ser um dos seguintes:

Autócrino: A célula sinalizadora é o seu próprio alvo; assim, a célula estimula ela própria.

Parácrino: A célula-alvo está localizada nas vizinhanças da célula sinalizadora; deste modo, a citocina não tem que entrar no sistema vascular para atingir o seu alvo.

Endócrino: A célula-alvo e a célula sinalizadora estão muito longe uma da outra; assim, a citocina tem de ser transportada pelo sistema vascular sangüíneo ou pelo sistema vascular linfático.

As glândulas que secretam seus produtos através de uma **via de secreção constitutiva** o fazem de um modo contínuo, liberando seus produtos de secreção imediatamente sem armazenamento e sem necessitar de um estímulo por moléculas sinalizadoras. Glândulas que exibem uma **via secreção**

regulada concentram e armazenam seus produtos de secreção até que a molécula sinalizadora apropriada seja recebida ([Cap. 2](#); [Figs. 2-20](#) e [2-22](#)).

Glândulas Exócrinas

As glândulas exócrinas secretam seus produtos através de um ducto para a superfície de seu epitélio de origem.

As glândulas exócrinas são classificadas de acordo com a natureza de sua secreção, seu modo de secreção e o número de células (unicelulares ou multicelulares). Muitas glândulas exócrinas nos sistemas digestivo, respiratório e urogenital secretam substâncias que são descritas como mucosas, serosas ou do tipo misto (seromucosas).

As **glândulas mucosas** secretam **mucinogênios**, grandes proteínas glicosiladas que, sob hidratação, incham e tornam-se um espesso e viscoso lubrificante protetor, semelhante a um gel, conhecido como **mucina**, o principal componente do **muco**. Exemplos de glândulas mucosas incluem as células caliciformes e glândulas salivares menores da língua e do palato.

As **glândulas serosas** (Fig. 5-17), tais como o pâncreas exócrino, secretam um fluido aquoso rico em enzimas.

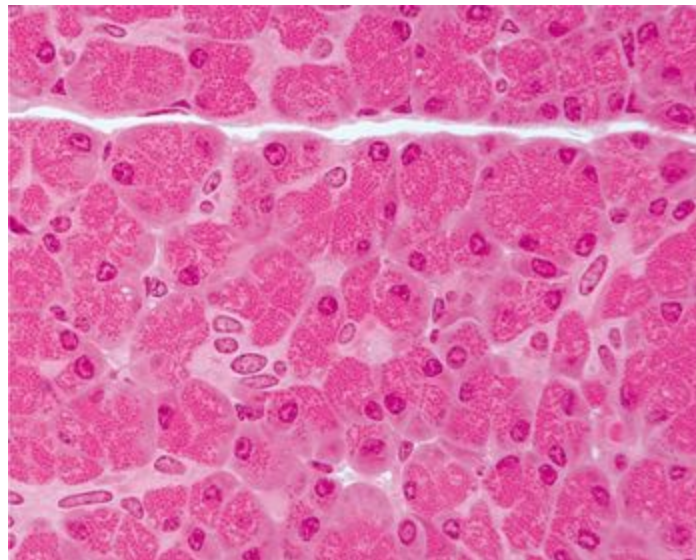


Figura 5-17 Glândula serosa. Fotomicrografia de um pâncreas de macaco incluído em resina plástica (540×).

As **glândulas mistas** contêm ácinos (unidades secretoras) que produzem secreções mucosas (ácinos mucosos) assim como ácinos que produzem secreções serosas (ácinos serosos); além disso, alguns dos ácinos mucosos possuem **semiluas serosas**, um grupo de células que secretam um fluido seroso. As glândulas salivares sublingual e submandibular são exemplos de glândulas exócrinas mistas (Fig. 5-18).

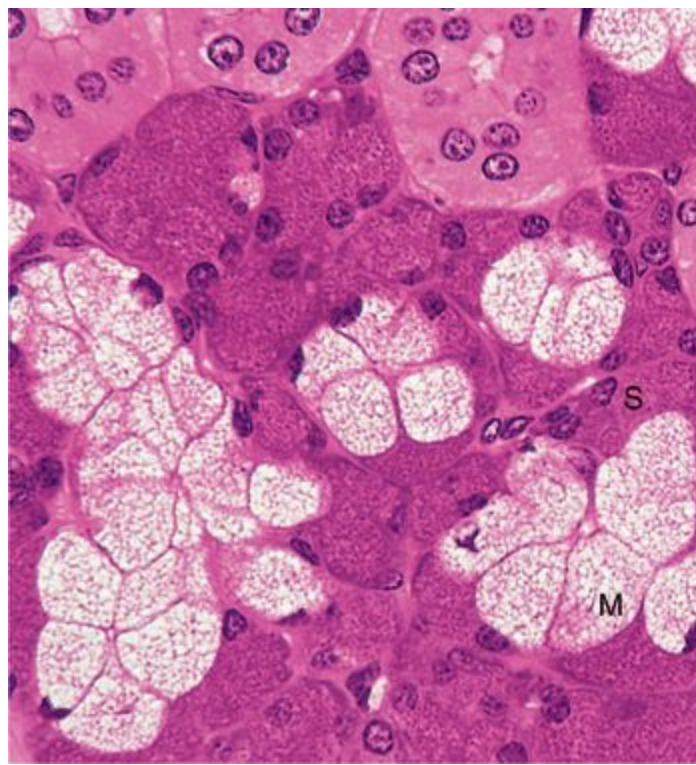


Figura 5-18 Fotomicrografia da glândula salivar submandibular de macaco (540×). M, ácino mucoso; S, semiluas serosas.

As células de glândulas exócrinas exibem três mecanismos diferentes para liberar seus produtos de secreção: (1) holócrino, (2) merócrino e (3) apócrino ([Fig. 5-19](#)). A liberação dos produtos de secreção de **glândulas merócrinas** (p. ex., a glândula salivar parótida) ocorre através de exocitose; como resultado, nem a membrana plasmática nem o citoplasma se tornam parte da secreção. Embora muitos pesquisadores questionem a existência do modo apócrino de secreção, histologicamente acredita-se que em **glândulas apócrinas** (p. ex., a glândula mamária lactante), uma porção pequena do citoplasma apical é liberada juntamente com o produto de secreção. Em **glândulas holócrinas** (p. ex., a glândula sebácea), quando uma célula secretora amadurece, ela morre e torna-se o produto de secreção.

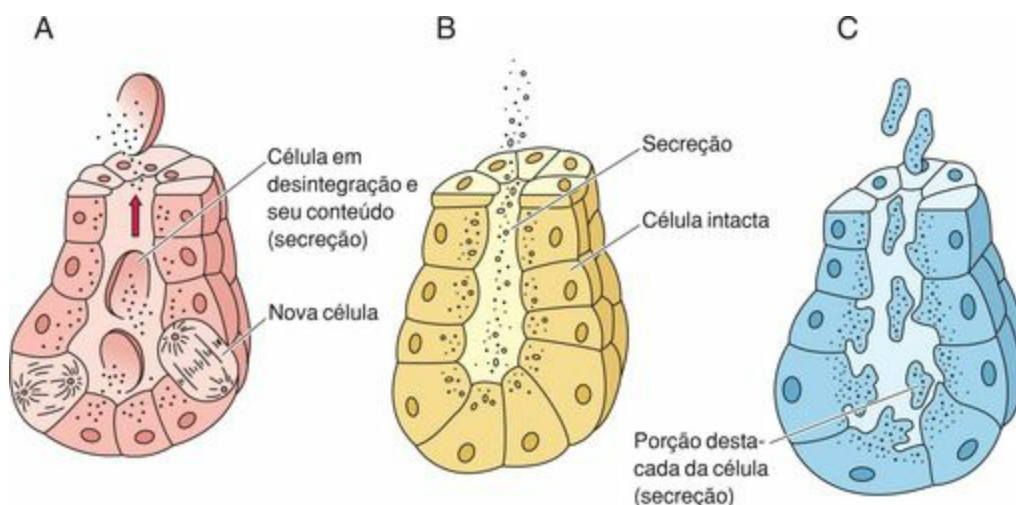


Figura 5-19 Modos de secreção: A, holócrino; B, merócrino; C, apócrino.

Glândulas Exócrinas Unicelulares

As glândulas exócrinas unicelulares são a forma mais simples de glândula exócrina.

As glândulas exócrinas unicelulares, representadas por células secretoras isoladas em um epitélio, são a forma mais simples de glândula exócrina. Um exemplo principal são as **células caliciformes**, as quais se encontram dispersas individualmente no revestimento epitelial dos intestinos delgado e grosso e na maior parte do revestimento do trato respiratório (Figs. 5-20 e 5-21). As secreções liberadas por estas glândulas mucosas protegem os revestimentos destes tratos.



Figura 5-20 Fotomicrografia de células caliciformes (GC) no revestimento epitelial de íleo de macaco (540×).

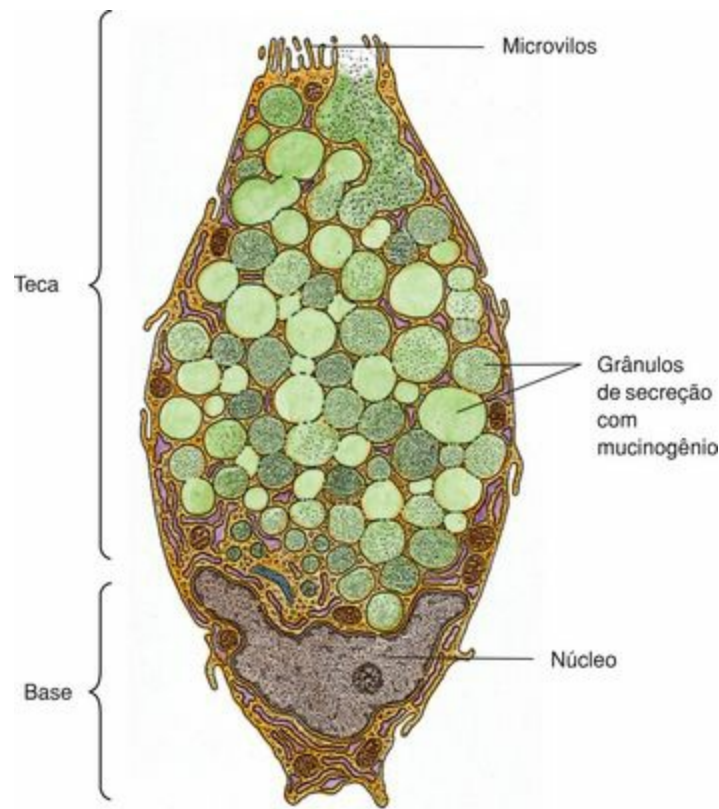


Figura 5-21 Ultra-estrutura de uma célula caliciforme ilustrando os grânulos de secreção altamente compactados da teca.

(De Lentz TL: Cell Fine Structure: An Atlas of Drawings of Whole-Cell Structure. Philadelphia, WB Saunders, 1971.)

O nome das células caliciformes deriva de seu formato, que é de um cálice ([Fig. 5-22](#)). Sua delgada região basal está em contato com a lâmina basal, enquanto sua porção apical expandida, a **teca**, está voltada para o lúmen do tubo digestivo ou do trato respiratório. A teca é preenchida com grânulos de secreção, envolvidos por membrana, que deslocam o citoplasma para a periferia da célula e o núcleo em direção à sua base. O processo de liberação de mucinogênio é regulado e estimulado por irritação química e pela inervação parassimpática, resultando em exocitose de todo o conteúdo de secreção da célula, assim lubrificando e protegendo a camada epitelial.

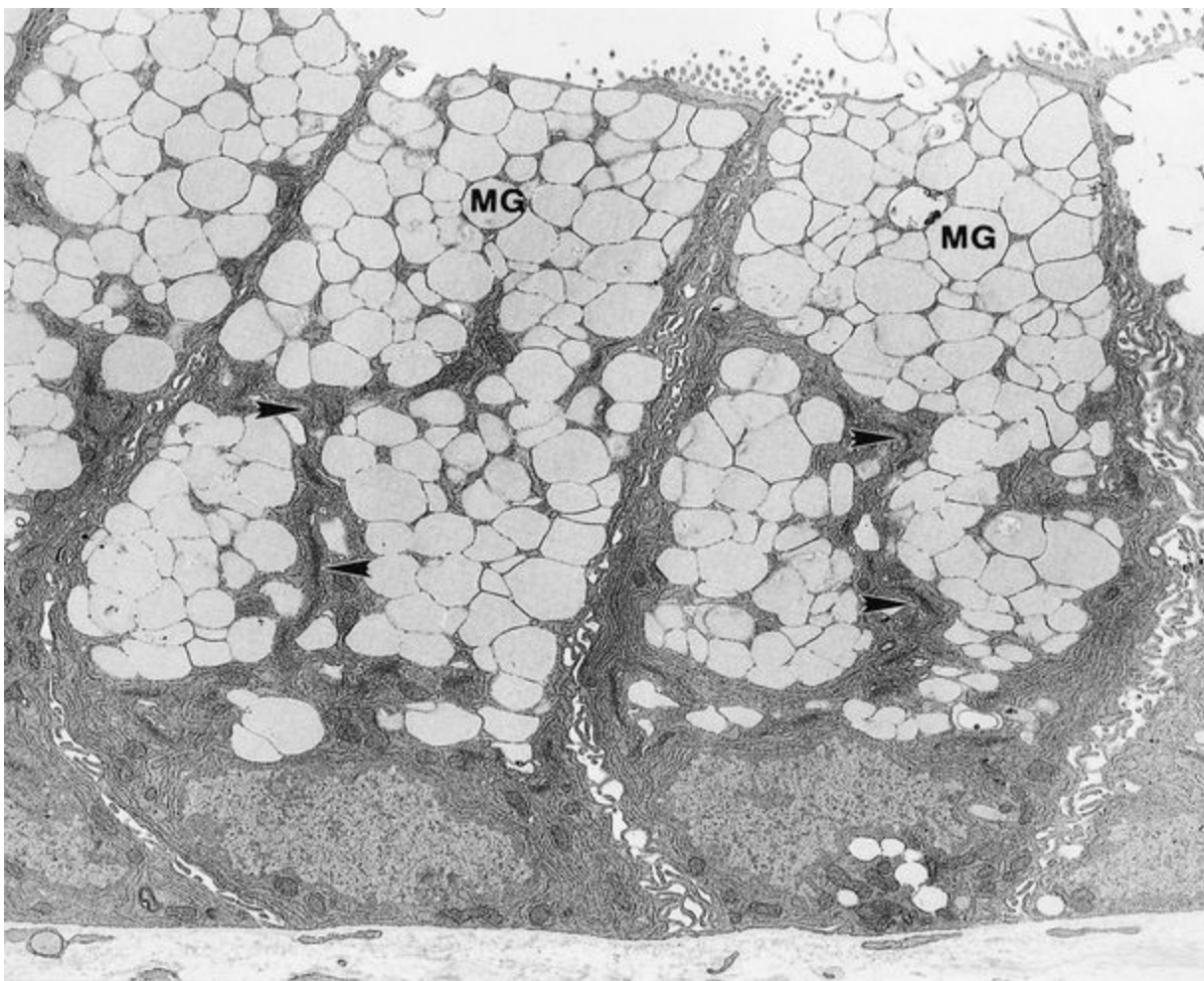


Figura 5-22 Eletromicrografia de células caliciformes do intestino grosso (colo) de um coelho (9.114×). Note a presença de vários aparelhos de Golgi (*pontas de seta*) e os numerosos grânulos de mucinogênio compactados (MG) que ocupam a maior parte da porção apical das células.

(De Radwan KA, Oliver MG, Specian RD: Cytoarchitectural reorganization of rabbit colonic goblet cells during baseline secretion. Am J Anat 198:365-376, 1990.)

Glândulas Exócrinas Multicelulares

As glândulas exócrinas multicelulares existem como grupamentos organizados de unidades secretoras.

As glândulas exócrinas multicelulares consistem em aglomerados de células secretoras arranjadas em vários graus de organização. Estas células secretoras não atuam sozinhas e de forma independente, mas funcionam como órgãos secretores. As glândulas multicelulares podem ter uma estrutura simples, exemplificada pelo epitélio glandular do útero e da mucosa gástrica, ou uma estrutura complexa, composta de vários tipos de unidades secretoras e organizadas de um modo ramificado composto.

Por causa de seu arranjo estrutural, as glândulas multicelulares são subclassificadas de acordo com a organização dos seus componentes secretores e dos ductos, assim como pelo formato de suas unidades secretoras (Fig. 5-23).

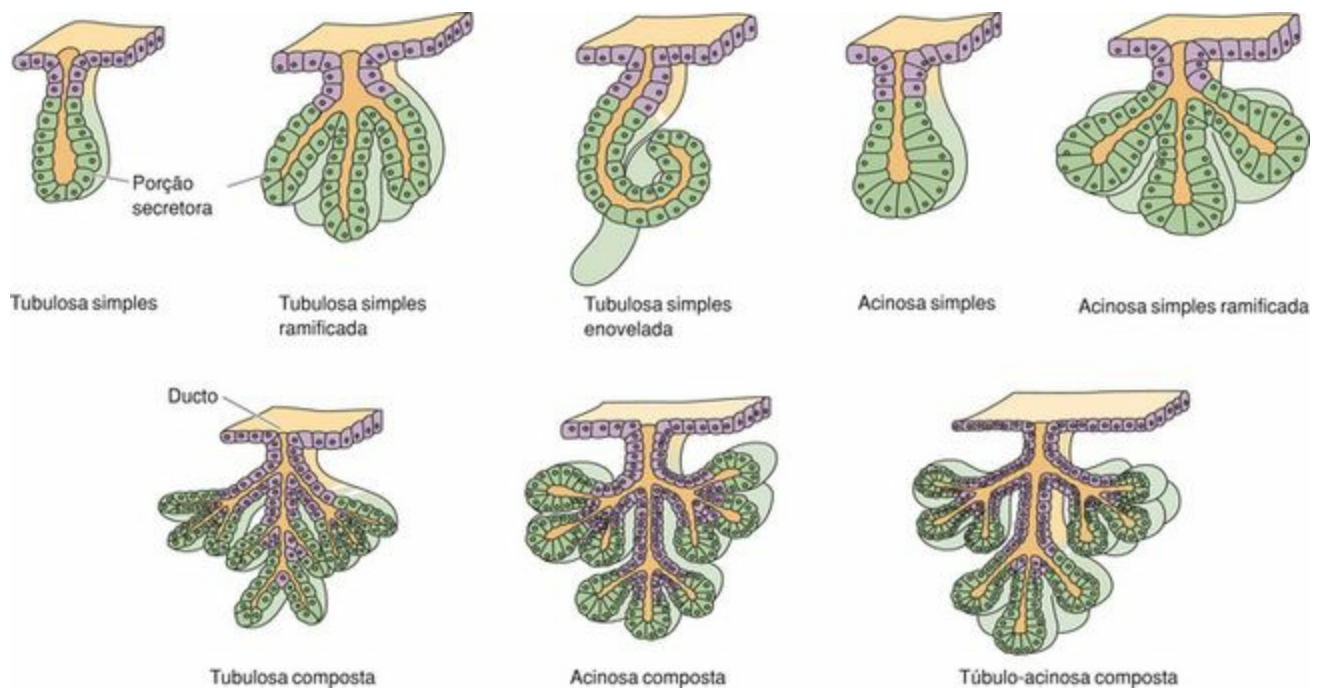


Figura 5-23 Classificação das glândulas exócrinas multicelulares. Em *verde* está representada a porção secretora da glândula; em *roxo* está representada a porção dos ductos.

As glândulas multicelulares são classificadas como **simples**, se apresentam um único ducto, e **compostas**, se possuem uma rede ramificada de ductos. Elas são posteriormente categorizadas de acordo com a morfologia de suas unidades secretoras como **tubulosas** (p. ex., glândulas da mucosa intestinal e da mucosa uterina), **acinosas** (p. ex., a glândula salivar parótida e o pâncreas exócrino), **alveolares** (p. ex., a glândula mamária e a próstata), **túbulo-acinosas** (p. ex., as glândulas salivares submandibular e sublingual), ou **túbulo-alveolares** (as glândulas mamárias e a próstata também podem ser assim classificadas)⁶.

As glândulas multicelulares maiores são envolvidas por uma **cápsula** de tecido conjuntivo denso, que envia **septos** (faixas de tecido conjuntivo) para o interior da glândula, subdividindo-a em pequenos compartimentos conhecidos como **lobos** e **lóbulo**s (Fig. 5-24). Elementos vasculares, nervos e ductos utilizam os septos de tecido conjuntivo para entrar e sair da glândula. Além disso, os elementos do tecido conjuntivo, os quais formam o estroma do órgão, promovem um suporte estrutural para a glândula.

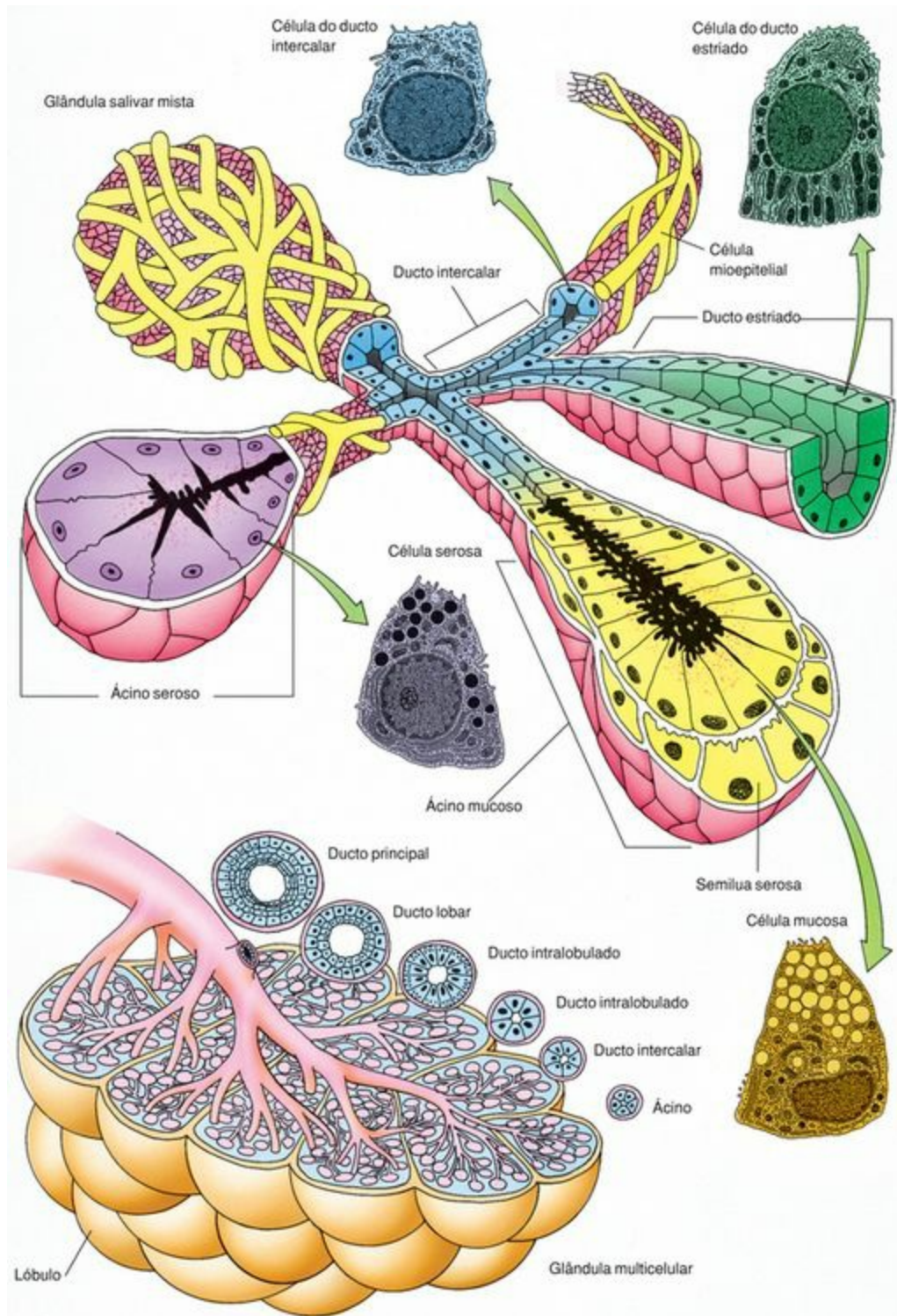


Figura 5-24 Glândula salivar: sua organização, unidades secretoras e sistema de ductos.

Em algumas glândulas exócrinas multicelulares, os ácidos, os alvéolos e túbulos possuem **células mioepiteliais** que compartilham da lâmina basal das células das porções secretoras. Apesar de as células mioepiteliais serem originadas do epitélio, elas possuem algumas características de células musculares lisas, particularmente a contratilidade. Estas células exibem pequenos núcleos e um escasso citoplasma com aspecto filamentoso denso, que se irradia do corpo da célula sob a forma de prolongamentos, os quais envolvem as porções secretoras e alguns ductos pequenos (Fig. 5-25; veja também a Fig. 5-24). Suas contrações auxiliam na secreção expressiva das porções secretoras e de alguns pequenos ductos.

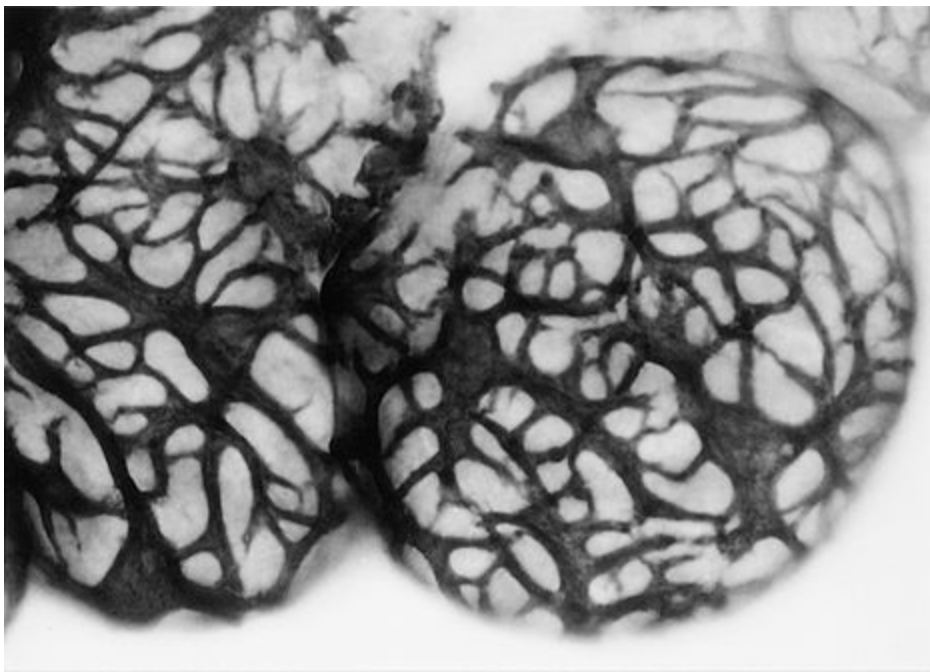


Figura 5-25 Fotomicrografia de células mioepiteliais imunomarcadas contra actina (640×). As células mioepiteliais envolvem os ácinos.

(De Satoh Y, Habara Y, Kanno T, Ono K: Carbamylcholine-induced morphological changes and spatial dynamic of $[Ca^{2+}]_c$ in harderian glands of guinea pigs: Calcium-dependent lipid secretion and contraction of myoepithelial cells. Cell Tiss Res 274:1-14, 1993.)

Glândulas Endócrinas

As glândulas endócrinas não possuem ductos, e assim seus produtos de secreção são liberados diretamente para a corrente sanguínea ou para o sistema linfático.

As glândulas endócrinas liberam suas secreções (hormônios) nos vasos sanguíneos ou linfáticos para a distribuição para os órgãos-alvo. As principais glândulas endócrinas do corpo incluem as suprarrenais (ou adrenais), a hipófise, a tireóide, as paratireóides e a glândula pineal (ou epífise), além dos ovários, da placenta e dos testículos.

As ilhotas de Langerhans e as células intersticiais de Leydig são diferentes porque são compostas por agrupamentos de células abrigadas no estroma de tecido conjuntivo de outros órgãos (o pâncreas e os testículos, respectivamente). Os hormônios secretados por glândulas endócrinas incluem peptídeos, proteínas, aminoácidos modificados, esteróides e glicoproteínas. Por causa da complexidade e por desempenhar importante papel nos processos regulatórios do corpo, as glândulas endócrinas são discutidas em detalhe no [Capítulo 13](#).

As células secretoras das glândulas endócrinas são organizadas em cordões de células ou em um arranjo folicular. No tipo **cordonal**, o arranjo mais comum, as células formam cordões anastomosados ao redor de capilares. O hormônio a ser secretado é armazenado dentro da célula e é liberado com a chegada de uma molécula sinalizadora apropriada ou de um impulso nervoso. Os exemplos do tipo cordonal de glândula endócrina são as supra-renais, a adeno-hipófise e as paratireóides.

No tipo **folicular** de glândula endócrina, as células secretoras (**células foliculares**) formam folículos que envolvem uma cavidade que recebe e armazena o hormônio secretado. Quando um sinal de liberação é recebido, o hormônio armazenado é reabsorvido pelas células foliculares e liberado no tecido conjuntivo para entrar nos capilares sanguíneos. Um exemplo de um tipo folicular de glândula endócrina é a tireóide.

Algumas glândulas do corpo são mistas, pois, o parênquima contém unidades secretoras exócrinas e endócrinas. Nestas glândulas mistas (p. ex., pâncreas, ovário e testículo), a porção exócrina da glândula secreta seu produto para dentro de ductos, enquanto a porção endócrina da glândula secreta seu produto para a corrente sanguínea.

Sistema Neuroendócrino Difuso

O sistema neuroendócrino difuso produz hormônios parácrinos e endócrinos.

Dispersas por todo o trato digestivo e pelo sistema respiratório estão células endócrinas entremeadas entre as outras células secretoras. Estas células, membros do sistema neuroendócrino difuso (SNED), produzem vários hormônios endócrinos e parácrinos ([Fig. 5-26](#)). Como algumas destas células (mas não todas) são capazes de captar precursores de aminas e descarboxilar aminoácidos, as que realizam esta função são chamadas de **células APUD** — *amine precursor uptake and decarboxylation*). Em outras épocas, algumas destas células foram chamadas de **células**

argentafins ou **argirófilas**, pois elas se coram por sais de prata. Este grupo inteiro de células é agora chamado de **SNED**, que é descrito em maiores detalhes no [Capítulo 17](#).

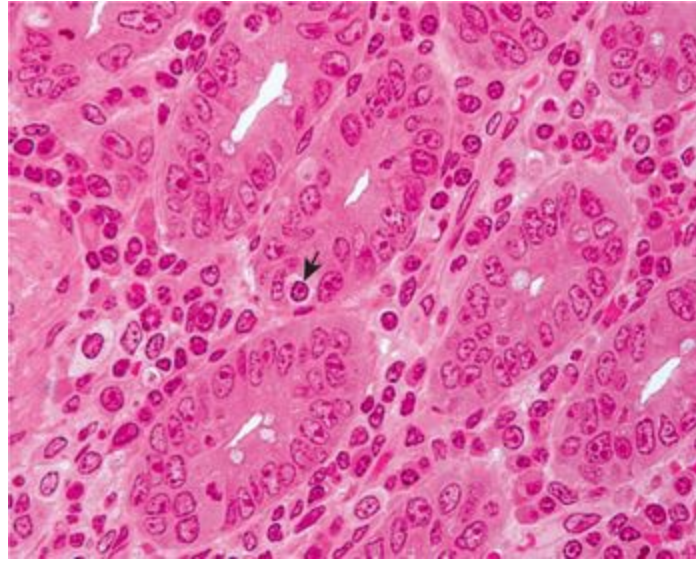


Figura 5-26 Fotomicrografia mostrando uma célula do sistema neuroendócrino difuso (SNED) (540×). Note as células do SNED com citoplasma pouco corado localizadas na mucosa do íleo (*seta*).

- ¹ N. do R. C.: Um dos aspectos histológicos que facilita bastante o diagnóstico dos epitélios simples ao microscópio óptico é a observação do paralelismo entre a superfície do epitélio e o limite (interface) entre o epitélio e o tecido conjuntivo subjacente; isto quer dizer que todas as células estão apoiadas sobre a lâmina basal e todas as células atingem a superfície.
- ² N. do R. C.: Os epitélios estratificados com muitas camadas de células (geralmente epitélios estratificados pavimentosos) não apresentam paralelismo entre a superfície epitelial e a interface do epitélio com o tecido conjuntivo subjacente
- ³ N. do R. C.: Este epitélio não é estratificado, mas pseudo-estratificado, ou seja, com uma única camada de células, sendo que existem células altas e baixas, e estas últimas não atingem a superfície epitelial.
- ⁴ N. do R. C.: Este tipo está presente apenas em relação à superfície basal das células epiteliais.
- ⁵ N. do R. C.: Em tecidos epiteliais, os filamentos intermediários são formados pela família de proteínas conhecidas como citoqueratinas, apresentando diferentes tipos (consulte a [Tabela 2-4](#) no [Cap. 2](#)).
- ⁶ N. do R. C.: As glândulas tubulosas têm sua porção secretora de formato cilíndrico; o formato arredondado é encontrado em porções secretoras denominadas ácinos (que têm geralmente um lúmen estreito) e alvéolos (que, por sua vez, têm um lúmen amplo). Os ácinos caracterizados como serosos são os ácinos “verdadeiros”, devido a seu formato mais arredondado, enquanto os ácinos chamados de “mucosos” são, na realidade, porções secretoras tubulosas. Assim, glândulas que apresentam as duas variedades de ácinos (mucosos e serosos) são denominadas de glândulas túbulo-acinosas. As glândulas túbulo-alveolares apresentam porções secretoras alongadas (que são os túbulos) e porções terminais dilatadas (os alvéolos).

Tecido Conjuntivo Propriamente Dito

Como seu nome indica, o tecido conjuntivo constitui um elemento de continuidade com os tecidos epiteliais, musculares e nervosos, assim como com outros componentes dos tecidos conjuntivos especializados, a fim de manter um corpo funcionalmente integrado. A maioria dos tecidos conjuntivos origina-se do **mesoderma**, o folheto germinativo intermediário dos tecidos embrionários. Deste folheto, originam-se as células multipotentes do embrião, as chamadas células **mesenquimais** ou **mesenquimatosas**, as quais formam um tecido conjuntivo embrionário, o mesênquima; além disso, em algumas áreas da cabeça e do pescoço, o mesênquima origina-se também a partir de células das cristas neurais do embrião em desenvolvimento. As células mesenquimais migram por todo o corpo, dando origem aos diferentes tipos de tecidos conjuntivos e suas células, incluindo as células do tecido ósseo, cartilagem, tendões, cápsulas, células sangüíneas e hematopoéticas, e células linfóides (Fig. 6-1).

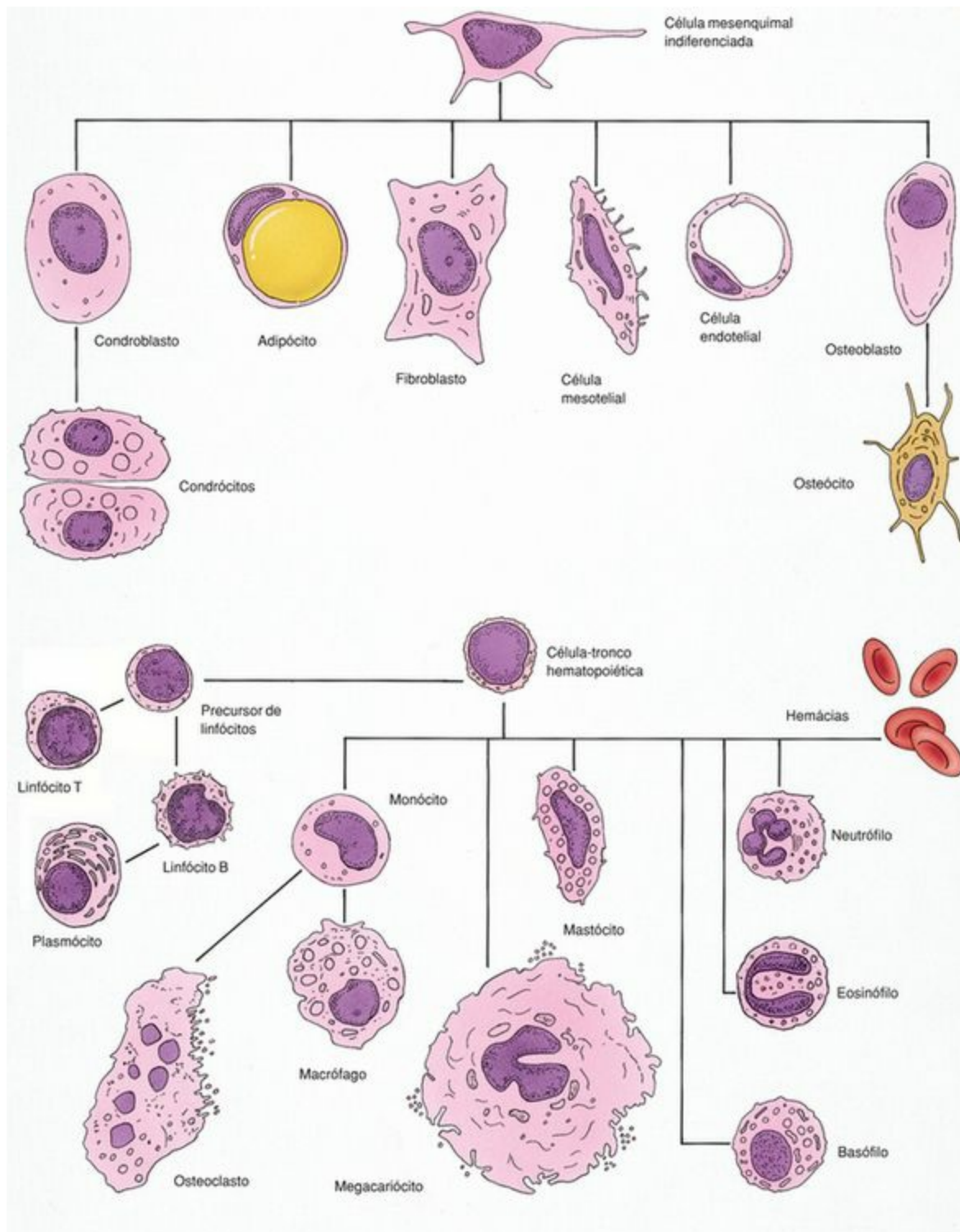


Figura 6-1 Origem das células do tecido conjuntivo (não desenhadas em escala).

Os tecidos conjuntivos maduros são classificados como **tecido conjuntivo propriamente dito**, o principal assunto deste capítulo, e como **tecidos conjuntivos especializados** (*i. e.*, cartilagem, tecido ósseo e sangue), detalhados nos [Capítulos 7 e 10](#).

Os tecidos conjuntivos são compostos por células e matriz extracelular, a qual consiste de substância fundamental e fibras ([Figs. 6-2 e 6-3](#)). As células são os componentes predominantes em alguns tecidos conjuntivos, enquanto as fibras são os componentes predominantes de outros tipos de tecidos conjuntivos. Por exemplo, os fibroblastos são o tipo celular predominante do tecido conjuntivo frouxo, pois estas células fabricam e mantêm as fibras e a substância fundamental, que

constituem a matriz extracelular. Já as fibras são o componente predominante dos tendões e ligamentos. Além disso, em outros tecidos conjuntivos, a substância fundamental é o mais abundante componente, pois é o local onde certas células especializadas do tecido conjuntivo exercem suas funções. Assim, todos os três componentes são críticos para as funções desempenhadas pelos tecidos conjuntivos no corpo.

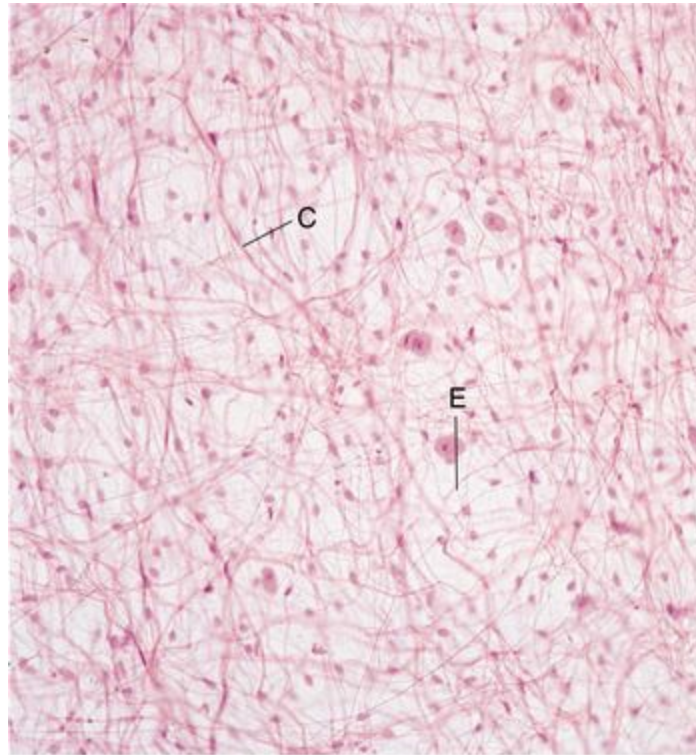


Figura 6-2 Fotomicrografia do tecido conjuntivo frouxo (areolar) mostrando fibras colágenas (C) e elásticas (E) e alguns dos tipos celulares comuns do tecido conjuntivo frouxo (132×).

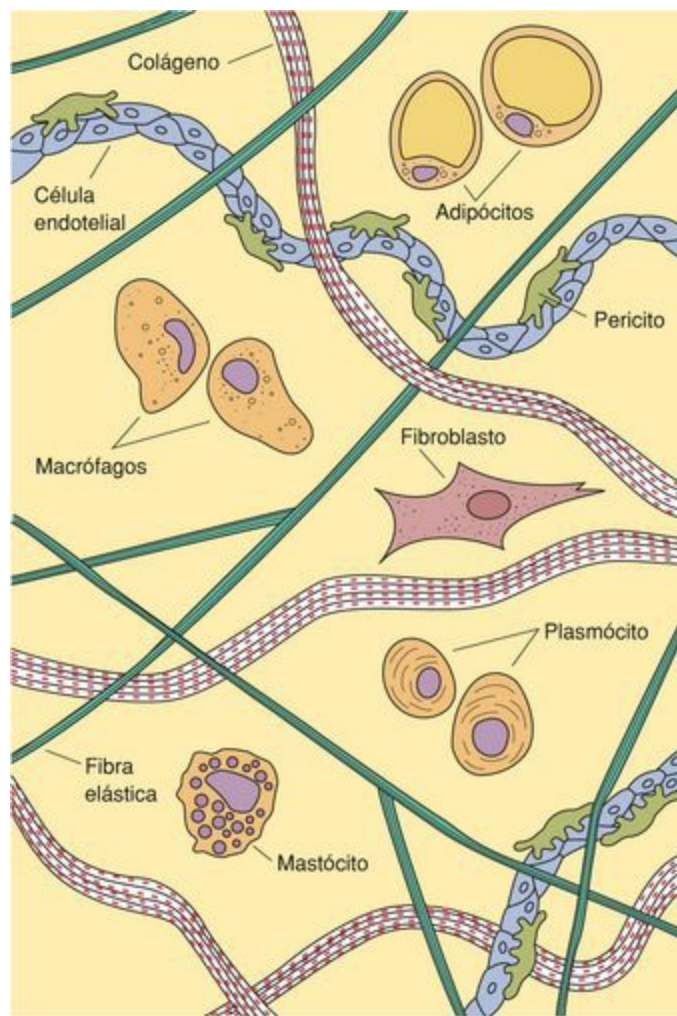


Figura 6-3 Células e fibras do tecido conjuntivo frouxo (não desenhadas em escala).

FUNÇÕES GERAIS DOS TECIDOS CONJUNTIVOS

Apesar de muitas funções serem atribuídas aos tecidos conjuntivos, suas funções básicas incluem:

Fornecer **suporte** estrutural

Servir de **meio para trocas**

Ajudar na **defesa** e na **proteção** do corpo

Funcionar como local para **armazenamento de gordura**

Ossos, cartilagens e ligamentos, que mantêm os ossos unidos, assim como os tendões, que prendem os músculos aos ossos, atuam como elementos de **suporte**. Do mesmo modo, o tecido conjuntivo que forma as cápsulas que envolvem órgãos e o estroma, formando o arcabouço estrutural dentro dos órgãos, tem a função de suporte e sustentação. O tecido conjuntivo também funciona como um **meio para trocas** de resíduos metabólicos, nutrientes e oxigênio entre o sangue e muitas das células do corpo.

As funções de **defesa** e **proteção** são desempenhadas (1) pelas células fagocitárias do corpo, as quais englobam e destroem restos celulares, partículas estranhas e microrganismos; (2) pelas células imunocompetentes do corpo, as quais produzem anticorpos contra antígenos; e (3) por certas células produtoras de substâncias farmacológicas que auxiliam a controlar a inflamação. Os tecidos conjuntivos também ajudam a proteger o corpo, formando uma barreira física contra a invasão e disseminação de microrganismos.

MATRIZ EXTRACELULAR

A matriz extracelular, composta pela substância fundamental e pelas fibras, resiste a forças de compressão e de tração. Os componentes da matriz extracelular estão descritos no [Capítulo 4](#), e suas características mais importantes são revisadas resumidamente aqui.

Substância Fundamental

A substância fundamental é um material hidratado, amorfo, composto por **glicosaminoglicanos**, longos polímeros não-ramificados de dissacarídeos que se repetem; **proteoglicanos**, complexos formados por eixos protéicos aos quais vários glicosaminoglicanos estão ligados covalentemente; e **glicoproteínas de adesão**, grandes macromoléculas responsáveis pela adesão de vários componentes da matriz extracelular entre si, e a integrinas e distroglicanos da membrana plasmática (Cap. 4 e Fig. 4-3).

Os glicosaminoglicanos são de dois tipos principais: as sulfatadas, que incluem queratan-sulfato, heparan-sulfato, heparina, condroitino-sulfatos e dermatan-sulfato; e os não-sulfatados, que incluem o ácido hialurônico.

Os proteoglicanos são ligados covalentemente ao ácido hialurônico e formam macromoléculas muito grandes, denominadas **agregados de agrecan**, responsáveis pelo estado em gel da matriz extracelular.

As glicoproteínas de adesão são de vários tipos. Algumas estão localizadas preferencialmente na lâmina basal, como a **laminina**, ou na cartilagem e no tecido ósseo, como a **condronectina** e a **osteonectina**, respectivamente. Ainda outras, tais como a **fibronectina**, geralmente estão dispersas por toda a matriz extracelular.

Fibras

As fibras da matriz extracelular são as fibras colágenas, reticulares, e elásticas. As fibras **colágenas** são inelásticas e possuem grande resistência a forças de tração. Cada fibra é constituída por delgadas fibrilas, as quais, por sua vez, são constituídas pela polimerização de subunidades finas, as moléculas de **tropocolágeno**, compostas por três cadeias α enroladas uma em torno da outra em uma configuração helicoidal. São conhecidos cerca de 20 tipos diferentes de colágenos, que variam nas seqüências de aminoácidos de suas cadeias α . Os aminoácidos mais comuns do colágeno são a **glicina**, a **prolina**, a **hidroxiprolina** e a **hidroxilisina**. Os seis tipos principais de colágeno ([Tabela 4-2](#)) são:

- do tipo I:** no tecido conjuntivo propriamente dito, no tecido ósseo, na dentina e no cimento
- do tipo II:** nas cartilagens hialina e elástica
- do tipo III:** constituinte das fibras reticulares
- do tipo IV:** na lâmina densa das lâminas basais
- do tipo V:** na placenta, associado ao colágeno tipo I
- do tipo VII:** constituinte das fibrilas de ancoragem, ligando a lâmina basal à lâmina reticular

Em eletromicrografias, a maioria das fibrilas colágenas mostra uma periodicidade de 67 nm, causada pela deposição de metais pesados nas **regiões lacunares** das fibrilas ([Fig. 4-5](#)). O **colágeno do tipo IV** não forma fibras e, portanto, não possui periodicidade.

As **fibras elásticas** são constituídas por elastina e microfibrilas de fibrilina. Estas fibras, que são um dos tipos de organização dos componentes do sistema elástico da matriz extracelular, são altamente elásticas e podem ser distendidas em até 150% de seu comprimento em repouso sem se romperem. Sua elasticidade é causada pela proteína elastina, e sua estabilidade é causada pela presença de microfibrilas. A **elastina** é um material amorfo cujos principais aminoácidos são a **glicina** e a **prolina**. Além disso, a elastina é rica em lisina, o aminoácido responsável pela formação dos **resíduos de desmosina**, altamente deformáveis, que conferem alto grau de elasticidade a estas fibras.

COMPONENTES CELULARES

As células do tecido conjuntivo propriamente dito estão agrupadas em duas categorias: células fixas e células transitórias ([Fig. 6-1](#)).

As **células fixas** formam uma população de células residentes que se desenvolvem e permanecem no tecido conjuntivo propriamente dito, onde exercem suas funções. As células fixas constituem uma população estável e de vida longa, que inclui:

Fibroblastos

Células adiposas

Pericitos

Mastócitos

Macrófagos

Além destas, alguns autores consideram alguns dos tipos de macrófagos (p. ex., as células de Kupffer do fígado) como células fixas do tecido conjuntivo.

As **células transitórias** (células livres ou migrantes) originam-se principalmente na medula óssea e circulam na corrente sangüínea. Ao receberem o estímulo ou sinal adequado, estas células abandonam a corrente sangüínea e migram para o tecido conjuntivo, onde realizam suas funções específicas. Como a maioria destas células móveis geralmente tem vida curta, elas devem ser substituídas continuamente a partir de uma grande população de célulastronco. As células transitórias incluem:

Plasmócitos

Linfócitos

Neutrófilos

Eosinófilos

Basófilos

Monócitos

Macrófagos

Células Fixas do Tecido Conjuntivo Propriamente Dito

Os quatro tipos de células do tecido conjuntivo propriamente dito que são claramente fixas são descritos aqui. Os macrófagos, que possuem algumas propriedades de células fixas e outras de células transitórias, são discutidos adiante, sob o título “Macrófagos”.

Fibroblastos

Os fibroblastos, o tipo celular mais abundante do tecido conjuntivo propriamente dito, são responsáveis pela síntese de quase toda a matriz extracelular deste tecido.

Os fibroblastos, as mais abundantes e mais amplamente distribuídas células do tecido conjuntivo, são derivados de células mesenquimais indiferenciadas e sintetizam a matriz extracelular do tecido conjuntivo propriamente dito (Fig. 6-1). Os fibroblastos são as menos especializadas das células que formam o tecido conjuntivo propriamente dito e podem ser representados por diferentes populações em certas regiões do corpo. Como fibroblastos maduros e imaturos podem ser encontrados lado a lado, as células imaturas, difíceis de serem distinguidas das células mesenquimais, podem — dependendo das proteínas sinalizadoras presentes — se diferenciar em outras células do tecido conjuntivo e de outras variedades de tecidos conjuntivos (*i. e.*, adipócitos, osteoblastos, condroblastos e miofibroblastos).

Os fibroblastos podem estar em um estado ativo ou em um estado quiescente. Alguns histologistas fazem distinção entre eles, denominando de **fibrócitos** as células quiescentes; entretanto, como estes dois estados são transitórios, neste texto usamos o termo fibroblasto.

Os **fibroblastos ativos** freqüentemente se localizam em íntima associação com feixes de fibras colágenas, colocando-se paralelamente ao eixo maior das fibras (Fig. 6-4). Tais fibroblastos são células alongadas e fusiformes, que apresentam um citoplasma palidamente corado, o qual é freqüentemente difícil de ser distinguido das fibras colágenas quando corado com hematoxilina e eosina (H&E) (Fig. 6-18). A porção mais evidente da célula é o núcleo, mais intensamente corado, de aspecto eucromático e formato ovóide, e contendo um nucléolo bem definido. A microscopia eletrônica mostra um proeminente aparelho de Golgi e um abundante retículo endoplasmático granular (REG) no fibroblasto, especialmente quando esta célula está produzindo ativamente matriz, como durante a cicatrização. A actina e a α -actinina estão localizadas na periferia da célula, enquanto a miosina está presente em todo o citoplasma.

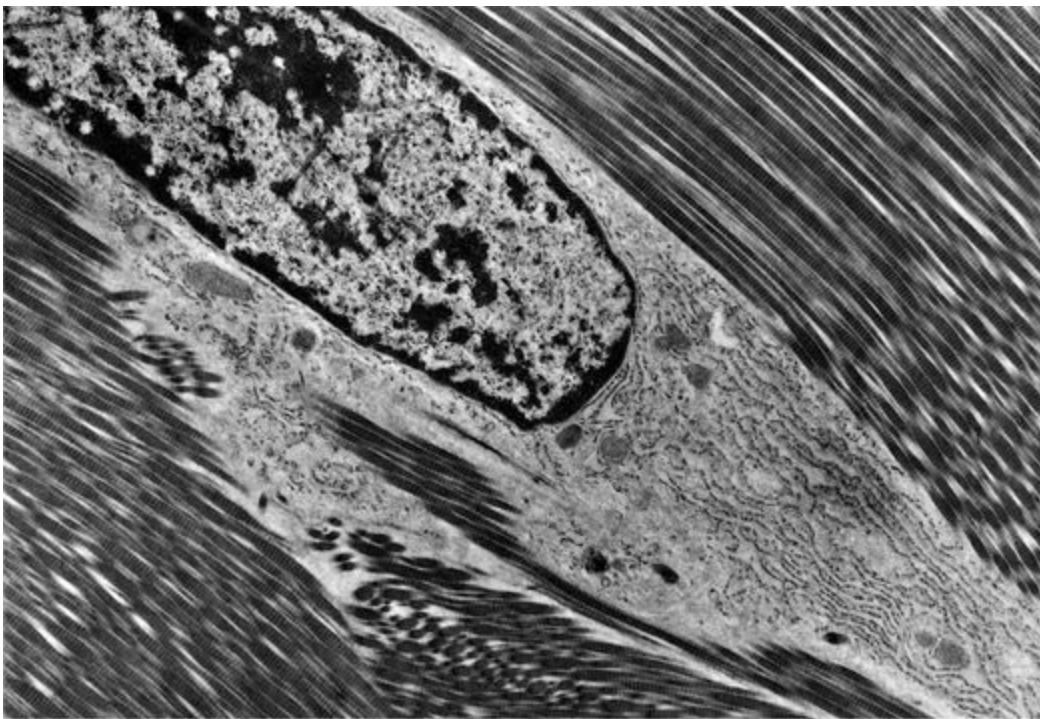


Figura 6-4 Eletromicrografia mostrando parte de um fibroblasto e de fibrilas colágenas compactadas em tendão de rato. Observe a heterocromatina no núcleo e o retículo endoplasmático granular (REG) no citoplasma. As estriações transversais das fibrilas de colágeno também podem ser observadas.

(De Ralphs JR, Benjamin M, Thornett A: Cell and matrix biology of the supra-patella in the rat: A structural and immunocytochemical study of fibrocartilage in a tendon subject to compression. Anat Rec 231:167-177, 1991.)

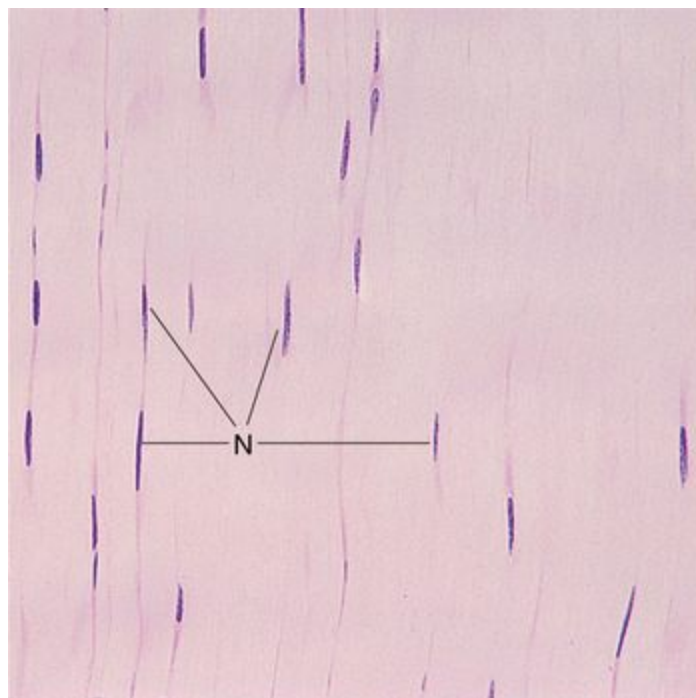


Figura 6-18 Fotomicrografia do tecido conjuntivo denso modelado do tendão de macaco (270×). Observe o arranjo paralelo ordenado dos feixes de colágeno e os núcleos alongados (N) dos fibroblastos entre os feixes de colágeno.

Diferentemente dos fibroblastos ativos, os **fibroblastos inativos** são menores, mais ovóides e possuem um citoplasma acidófilo. Seu núcleo é menor, alongado e corase mais intensamente, devido a um aumento da heterocromatina. A microscopia eletrônica mostra uma escassa quantidade de REG, mas abundância de ribossomas livres.

CORRELAÇÕES CLÍNICAS

Apesar de serem consideradas células fixas do tecido conjuntivo propriamente dito, os fibroblastos são capazes de alguma movimentação. Raramente os fibroblastos passam por divisão celular, mas podem fazê-lo durante a cicatrização. Estas células podem diferenciar-se em células adiposas, condrócitos (durante a formação da fibrocartilagem) e osteoblastos (em condições patológicas).

Miofibroblastos

Os miofibroblastos são fibroblastos modificados que possuem características semelhantes tanto às dos fibroblastos como às das células musculares lisas.

Histologicamente, os fibroblastos e os miofibroblastos não são distinguidos com facilidade à microscopia óptica. Entretanto, a microscopia eletrônica revela que os miofibroblastos têm feixes de filamentos de actina e miosina, e corpos densos semelhantes aos de células musculares lisas. Além disso, o contorno da superfície do núcleo é semelhante ao de uma célula muscular lisa. Os miofibroblastos diferem das células musculares lisas por não possuírem uma lâmina externa (lâmina basal). Os miofibroblastos são fibroblastos que sofreram modificações induzidas por moléculas de sinalização presentes na matriz extracelular regional. Os miofibroblastos são abundantes em áreas de cicatrização de lesões, onde participam da contração da lesão; eles também são encontrados no ligamento periodontal, onde, provavelmente, auxiliam no processo de erupção do dente.

Pericitos

Os pericitos envolvem as células endoteliais dos capilares e de pequenas vênulas e tecnicamente situam-se fora do compartimento do tecido conjuntivo por possuírem sua própria lâmina basal.

Os pericitos, derivados de células mesenquimais indiferenciadas, circundam parcialmente as células endoteliais de capilares e de pequenas vênulas ([Fig. 6-3](#)). Estas células perivasculares multipotentes estão fora do compartimento do tecido conjuntivo propriamente dito, pois estão envolvidas por sua própria lâmina basal, que pode estar fundida com a das células endoteliais. Os pericitos possuem características de células endoteliais e de células musculares lisas, uma vez contêm actina, miosina e tropomiosina, sugerindo que eles possam ter uma função contrátil. Sob certas condições, os pericitos podem se diferenciar em outros tipos celulares. Os pericitos são discutidos em detalhes no [Capítulo 11](#).

Células Adiposas

As células adiposas são células completamente diferenciadas, cuja função é a síntese, o armazenamento e a liberação de gorduras.

As **células adiposas**, ou adipócitos, se originam de células mesenquimais indiferenciadas semelhantes a fibroblastos (Figs. 6-5; veja também as Figs. 6-1 e 6-3), apesar de alguns histologistas acreditarem que os fibroblastos, sob certas condições, também possam dar origem a células adiposas. As células adiposas são completamente diferenciadas e não sofrem divisões celulares. Elas atuam na síntese e no armazenamento de triglicerídeos. Existem dois tipos de células adiposas, os quais constituem os dois tipos de tecido adiposo. As células com uma única grande gotícula lipídica, denominadas **células adiposas uniloculares**, formam o **tecido adiposo unilocular (gordura branca)**, e as células com múltiplas pequenas gotículas lipídicas, denominadas **células adiposas multiloculares**, formam o **tecido adiposo multilocular (gordura parda)**. O tecido adiposo unilocular é muito mais abundante que o tecido adiposo multilocular. Como será discutido adiante, a distribuição e a histofisiologia dos dois tipos de tecido adiposo são diferentes. Aqui descrevemos apenas as características histológicas dos adipócitos.

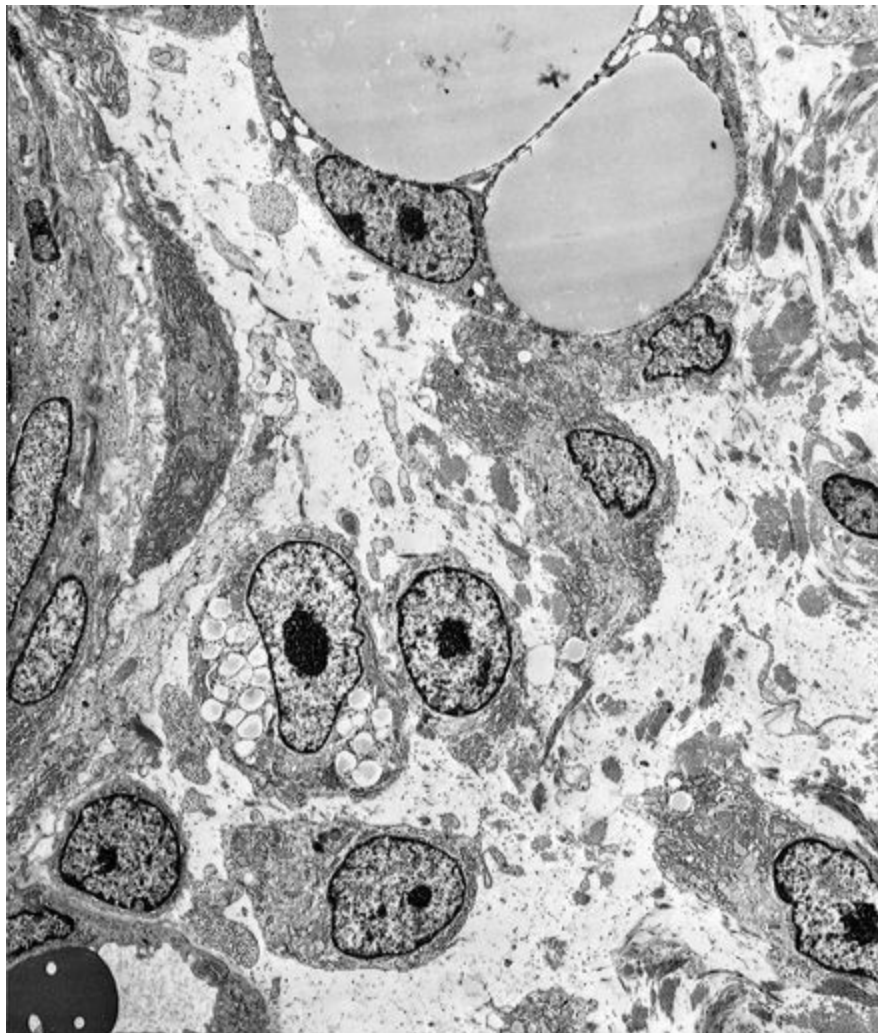


Figura 6-5 Eletromicrografia de adipócitos da hipoderme de rato em vários estágios de maturação. Observe o adipócito no alto da imagem com seu núcleo e citoplasma comprimidos na periferia pela gotícula lipídica.

Os adipócitos do tecido adiposo unilocular são grandes células esféricas, com até 120 μm de diâmetro, que se tornam poliédricas quando compactadas no tecido adiposo (Fig. 6-6). As células adiposas uniloculares armazenam gordura continuamente sob a forma de uma única gotícula, a qual aumenta tanto que o citoplasma e o núcleo são deslocados para a periferia contra a membrana plasmática, dando a estas células uma aparência de “anel de sinete”, quando observadas ao microscópio óptico. Em eletromicrografias observa-se um pequeno aparelho de Golgi adjacente ao núcleo, apenas algumas mitocôndrias e um escasso REG, mas abundantes ribossomas livres. A microscopia eletrônica mostra claramente que a gotícula lipídica não está envolvida por uma membrana, mas isto não fica claro na microscopia óptica. A superfície externa da membrana plasmática está envolvida por uma matriz semelhante a uma lâmina basal. Na superfície da membrana plasmática foram observadas minúsculas vesículas de pinocitose, cuja função ainda não foi esclarecida. Durante o jejum, a superfície celular torna-se irregular, apresentando prolongamentos semelhantes a pseudópodos.

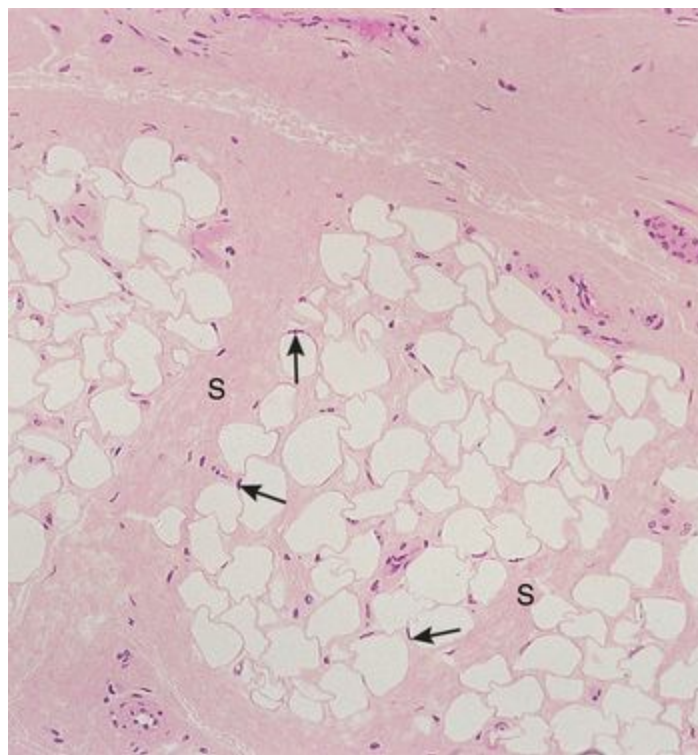


Figura 6-6 Fotomicrografia do tecido adiposo unilocular da hipoderme de macaco (132 \times). Os lipídios foram extraídos durante o processamento do tecido. Note como o citoplasma e os núcleos (*setas*) estão comprimidos na periferia das células. Septos (S) dividem o tecido em lóbulos.

Os adipócitos multiloculares diferem dos adipócitos uniloculares em vários aspectos. Primeiro, as células do tecido adiposo multilocular são menores e mais poligonais do que as células adiposas uniloculares. Além disso, como a célula adiposa multilocular armazena gordura em várias gotículas

esféricas pequenas, e não em uma única gotícula, o núcleo, de formato esférico, não fica pressionado contra a membrana plasmática. As células adiposas multiloculares contêm muito mais mitocôndrias, mas muito menos ribossomos livres do que as células adiposas uniloculares (Fig. 6-7). Embora as células adiposas multiloculares quase não tenham REG, elas possuem retículo endoplasmático agranular (REG).



Figura 6-7 Tecido adiposo multilocular (gordura parda) de morcego (11.000×). Note as numerosas mitocôndrias dispersas por toda a célula.

(De Fawcett, DW: An Atlas of Fine Structure. The Cell. Philadelphia, WB Saunders, 1966.)

Armazenamento e Liberação de Gordura pelas Células Adiposas

Durante a digestão, as gorduras são clivadas no duodeno pela **lipase pancreática** em **ácidos graxos** e **glicerol**. O epitélio intestinal absorve estas substâncias e as reesterifica no retículo endoplasmático agranular em **triglicerídeos**, os quais em seguida são envolvidos por proteínas formando

quilomícrons. Os quilomícrons são liberados no meio extracelular através das membranas de superfície basolateral das células absortivas, entram nos capilares linfáticos quilíferos das vilosidades, e são levados pela linfa para a corrente sangüínea. Além disso, as lipoproteínas de densidade muito baixa (VLDL), as quais são sintetizadas pelo fígado, e ácidos graxos ligados à albumina também estão presentes no sangue.

Uma vez nos capilares do tecido adiposo, as VLDL, os ácidos graxos e os quilomícrons são expostos à **lipase lipoprotéica** (produzida pelas células adiposas), a qual os decompõe em ácidos graxos livres e glicerol (Fig. 6-8). Os ácidos graxos entram no tecido conjuntivo e difundem-se através das membranas plasmáticas dos adipócitos. Estas células então combinam seu próprio glicerol fosfato com os ácidos graxos importados em formar triglicerídeos, os quais são acrescentados às gotículas lipídicas em formação dentro dos adipócitos até que sejam necessários. Quando estimuladas pela insulina, as células adiposas podem converter glicose e aminoácidos em ácidos graxos.

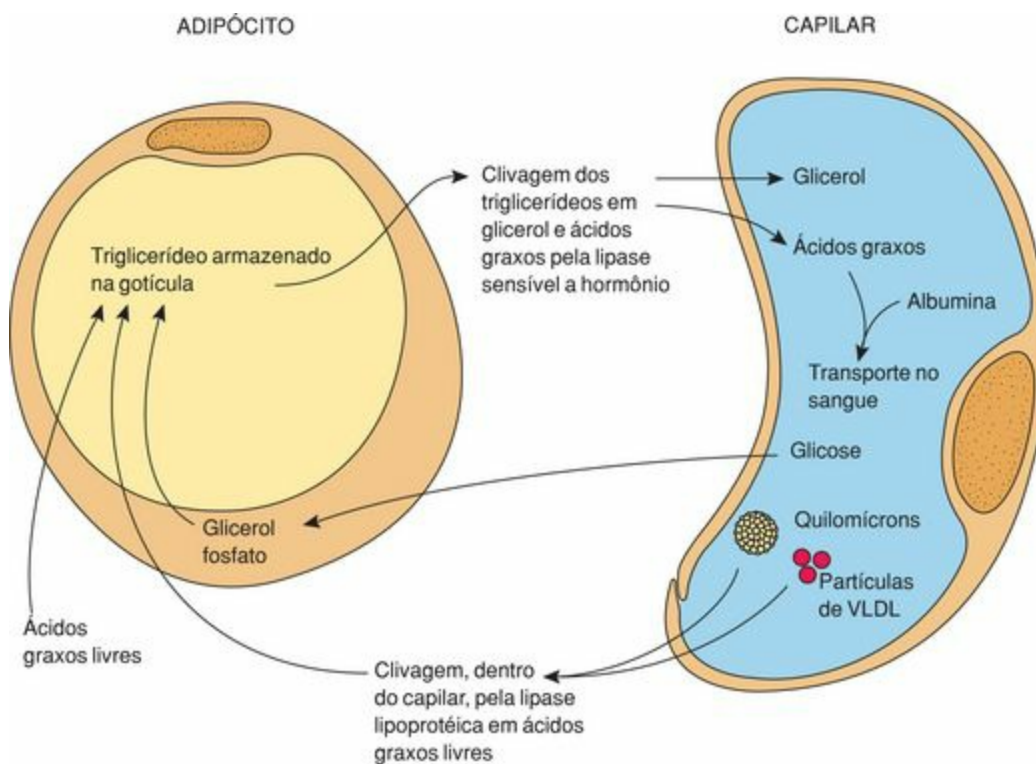


Figura 6-8 Transporte de lipídios entre um capilar e um adipócito. Os lipídios são transportados na corrente sangüínea na forma de quilomícrons e lipoproteínas de densidade muito baixa (VLDL). A enzima lipase lipoprotéica, produzida pelo adipócito e transportada para o lúmen do capilar, hidrolisa os lipídios em ácidos graxos e glicerol. Os ácidos graxos se difundem pelo tecido conjuntivo associado ao tecido adiposo até os adipócitos, onde são reesterificados em triglicerídeos para armazenamento. Quando necessários, os triglicerídeos armazenados nos adipócitos são hidrolisados pela *lipase sensível a hormônio* em ácidos graxos e glicerol. Estes passam para o tecido conjuntivo associado ao tecido adiposo e daí para os capilares, onde se ligam à albumina e são transportados no sangue. A glicose advinda com o sangue dos capilares pode ser transportada para os adipócitos, os quais podem produzir lipídios a partir de carboidratos.

A **noradrenalina** é liberada por terminações nervosas de neurônios simpáticos pós-ganglionares nas imediações das células adiposas. Durante exercício vigoroso, a **adrenalina** e a noradrenalina são liberadas pela medula da supra-renal. Estes dois hormônios se ligam a seus respectivos receptores da membrana plasmática do adipócito ativando a **adenilatociclase**, de modo a formar o **monofosfato cíclico de adenosina (AMP cíclico ou AMPc)**, um segundo mensageiro, levando à ativação da **lipase hormôniosensível**. Esta enzima cliva os triglicerídeos em ácidos graxos e glicerol, que são liberados no sangue.

As células adiposas são encontradas disseminadas por todo o corpo, no tecido conjuntivo frouxo e também se encontram concentradas ao longo dos vasos sangüíneos. Elas também podem se reunir em grupos, formando massas de tecido adiposo.

Mastócitos

Os mastócitos originam-se de células-tronco da medula óssea e atuam na mediação de processos inflamatórios e das reações de hipersensibilidade imediata.

Os mastócitos, uma das maiores células fixas do tecido conjuntivo propriamente dito, têm de 20 a 30 μm de diâmetro. Eles são ovóides e seu núcleo é central e esférico (Fig. 6-9). Ao contrário dos outros três tipos de células fixas discutidas anteriormente, os mastócitos provavelmente são derivados de precursores presentes na medula óssea (Fig. 6-1).

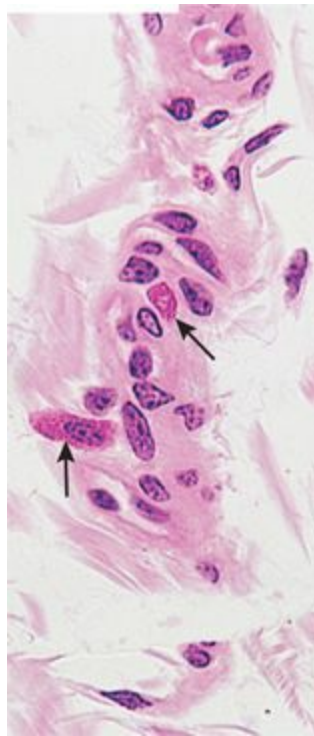


Figura 6-9 Fotomicrografia de mastócitos (*setas*) no tecido conjuntivo de macaco (540 \times). Os grânulos dentro dos mastócitos contêm histamina e outros agentes farmacológicos pré-formados.

A presença de numerosos grânulos citoplasmáticos é a característica que permite identificar os mastócitos (Fig. 6-10). O tamanho destes grânulos, envoltos por membrana, varia de 0,3 a 0,8 μm .

Como estes grânulos contêm **heparina** (ou **condroitinosulfato**), um glicosaminoglicano sulfatado, eles se coram metacromaticamente com o azul de toluidina (*i. e.*, o azul de toluidina cora os grânulos em uma tonalidade arroxeada).

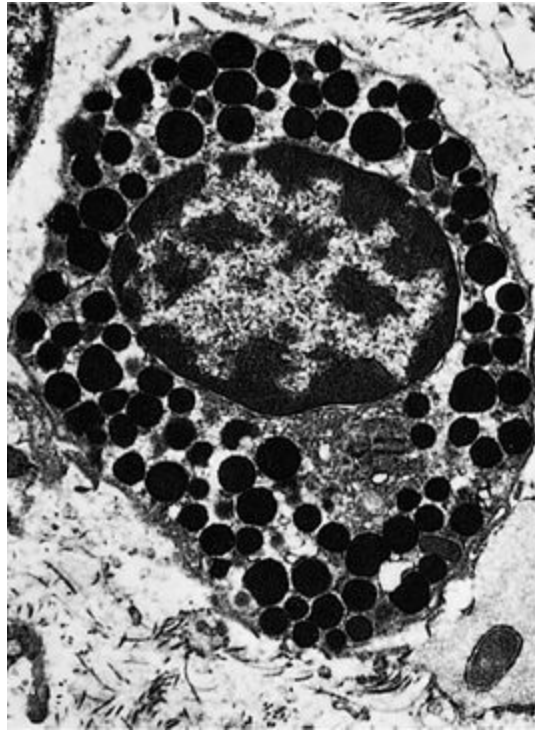


Figura 6-10 Eletromicrografia de um mastócito de rato (5.500×). Observe os grânulos densos preenchendo o citoplasma.

(De Leeson TS, Leeson CR, Páparo AA: Text/Atlas of Histology. Philadelphia, WB Saunders, 1988.)

Estudos de microscopia eletrônica dos grânulos mostram diferenças de tamanho e formato, assim como variações na ultraestrutura, até dentro da mesma célula. Além dos grânulos, o citoplasma não apresenta nada de característico; contém várias mitocôndrias, algumas cisternas de REG e um aparelho de Golgi relativamente pequeno.

Além da **heparina**, os grânulos dos mastócitos também contêm **histamina** (ou **sulfato de condroitina**), **proteases neutras** (triptase, quimase e carboxipeptidases), **arilsulfatase** (assim como outras enzimas, tais como γ -glicuronidase, quinogenase, peroxidase e superóxido-dismutase), o **fator quimiotático para eosinófilos (ECF)**, e o **fator quimiotático para neutrófilos (NCF)**. Estes agentes farmacológicos presentes nos grânulos são denominados **mediadores primários** (também denominados **mediadores pré-formados**). Além das substâncias encontradas nos grânulos, os mastócitos sintetizam vários mediadores derivados do ácido araquidônico, formado a partir de lipídios precursores presentes na membrana plasmática. Estes mediadores recém-sintetizados incluem os **leucotrienos (C₄, D₄ e E₄)**, os **tromboxanos (TXA₂ e TXB₂)**, e as **prostaglandinas (PGD₂)**. Também são liberadas várias outras **citocinas**, cujos precursores não se originam do ácido araquidônico, tais como o **fator ativador de plaquetas (PAF)**, **bradicininas**, **interleucinas (IL-4, IL-5, IL-6)** e o **fator de necrose tumoral α (TNF- α)**. Todos estes mediadores recém-sintetizados

são formados no momento de sua liberação, ou seja, quando da ativação do mastócito, e são denominados **mediadores secundários** (ou **recém-sintetizados**).

Desenvolvimento e Distribuição dos Mastócitos

Como os basófilos e os mastócitos possuem algumas características em comum, acreditava-se anteriormente que os mastócitos eram basófilos que haviam deixado a corrente sangüínea a fim de realizar suas tarefas nos tecidos conjuntivos. Hoje em dia, sabe-se que basófilos e mastócitos são células distintas e que têm precursores diferentes (Fig. 6-1). Os precursores dos mastócitos provavelmente se originam da medula óssea, circulam no sangue durante um curto período de tempo e depois vão para os tecidos conjuntivos, onde se diferenciam em mastócitos e adquirem seus grânulos citoplasmáticos característicos. Estas células vivem menos que poucos meses e ocasionalmente sofrem divisão celular.

Os mastócitos distribuem-se por todo o corpo e localizam-se no tecido conjuntivo propiciamente dito, onde se concentram ao longo dos pequenos vasos sangüíneos. Eles também estão presentes no tecido conjuntivo subepitelial dos sistemas respiratório e digestivo. De modo geral, os mastócitos do tecido conjuntivo contêm principalmente heparina em seus grânulos, porém, os mastócitos especialmente localizados na mucosa do trato digestivo contêm condroitino-sulfato em vez de heparina. Estas células são denominadas **mastócitos de mucosa**.

Desconhece-se a razão para a existência destas duas populações diversas de mastócitos. Além disso, foi verificado que os mastócitos variam em seu fenótipo, morfologia, histoquímica, conteúdo de mediadores e resposta. Assim, acredita-se que populações de mastócitos fenotipicamente diferentes funcionem de modo diferente na saúde e na doença. Por exemplo, os mastócitos de mucosa liberam histamina para facilitar a ativação das células parietais do estômago para a produção de ácido clorídrico.

Ativação e Degranulação dos Mastócitos

Os mastócitos possuem na superfície celular receptores de alta afinidade para a porção Fc da imunoglobulina E (IgE) (**FceRI**). Eles atuam no sistema imunológico iniciando uma resposta inflamatória denominada **reação de hipersensibilidade imediata** (cujas formas sistêmicas, denominada **reação anafilática**, pode ter conseqüências fatais). Geralmente esta resposta é induzida por proteínas estranhas (antígenos), como o veneno de abelha, pólen, e certas drogas, da seguinte maneira:

A primeira exposição a qualquer destes antígenos induz a formação de anticorpos do tipo IgE, os quais se ligam aos receptores FceRI da membrana plasmática dos mastócitos, conseqüentemente **sensibilizando** estas células (e, naturalmente, o indivíduo).

Em uma exposição subsequente ao *mesmo* antígeno, este se liga às IgE previamente presas à superfície dos mastócitos, causando a ligação cruzada dos anticorpos IgE presos à membrana plasmática e agrupando estes receptores (Fig. 6-11).

A ligação cruzada e o agrupamento ativam **fatores de acoplamento de receptores** ligados à membrana, os quais, por sua vez, iniciam pelo menos dois processos independentes — a liberação de **mediadores primários** a partir dos grânulos e a síntese e liberação de **mediadores secundários**, cujo precursor é o ácido araquidônico, assim como de outras fontes de lipídios do citoplasma ou da membrana.

Esta liberação de mediadores pré-formados é ocasionada pela ativação da **adenilato-ciclase**, a enzima responsável pela conversão do trifosfato de adenosina (ATP) em AMPc.

Este aumento dos níveis de AMPc ativa a liberação de íons cálcio (Ca^{2+}) de locais intracelulares de armazenamento e facilita um influxo de fontes extracelulares. O aumento resultante de Ca^{2+} do citosol leva os grânulos de secreção a se fundirem entre si e com a membrana plasmática. Estes processos levam à **degranulação**, a liberação do conteúdo dos grânulos, ou seja, histamina, heparina, proteases neutras, aril-sulfatase e outras enzimas, fator quimiotático para eosinófilos e fator quimiotático para neutrófilos.

As ligações cruzadas entre moléculas de IgE ligadas à membrana também ativam a **fosfolipase A₂**, que age sobre fosfolipídios da membrana formando o **ácido araquidônico**.

O ácido araquidônico é convertido nos mediadores secundários **leucotrienos C₄, D₄ e E₄, prostaglandina D₂ e tromboxano A₂**. Além disso, o mastócito libera outros agentes farmacológicos e citocinas neoformados. É importante observar que estes mediadores secundários *não* são armazenados nos grânulos dos mastócitos, mas sim produzidos e imediatamente liberados.

- ① Ligação do antígeno ao complexo IgE-receptor causa a ligação cruzada de moléculas de IgE e o conseqüente agrupamento de receptores

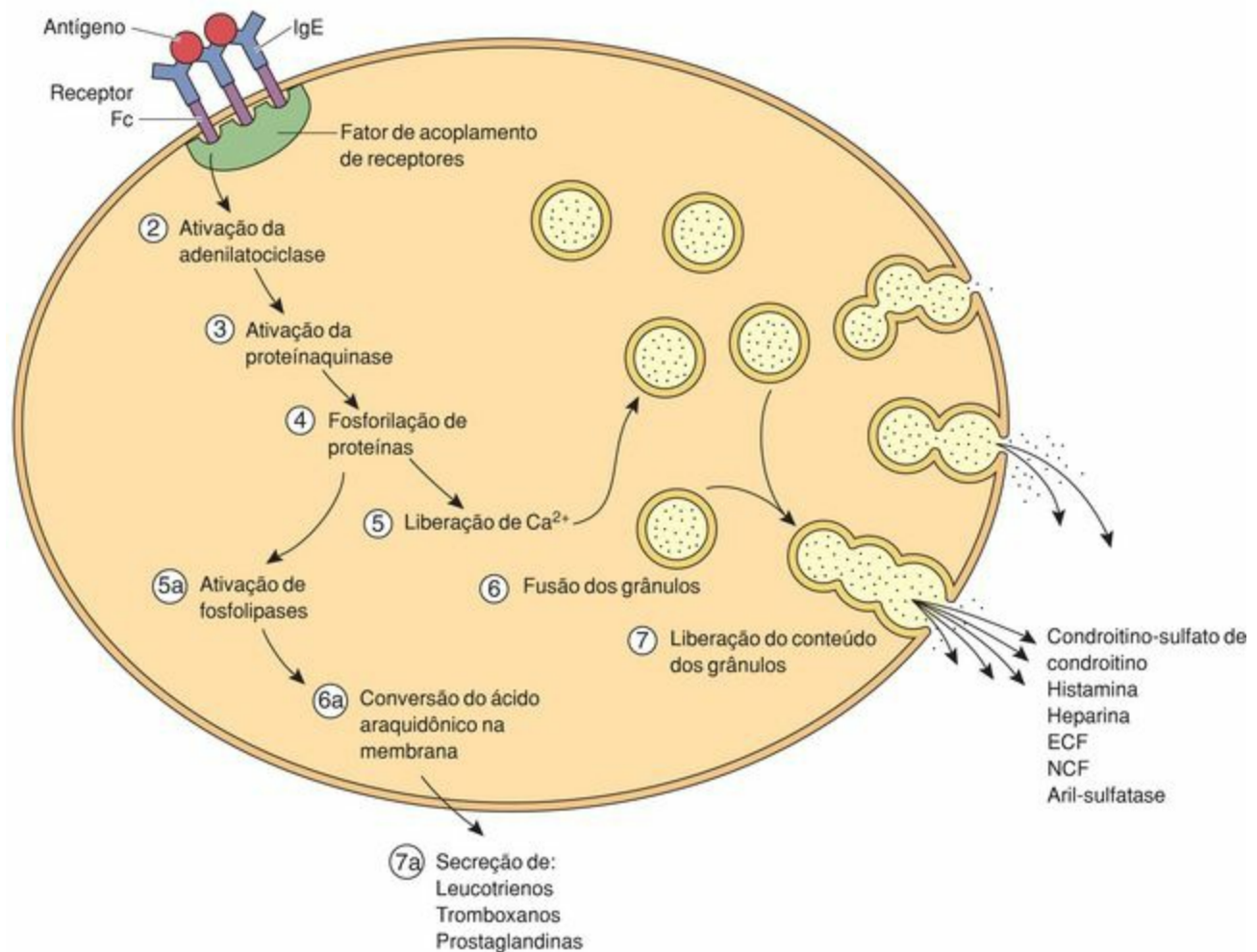


Figura 6-11 Ligação de antígenos e formação de ligações cruzadas de complexos formados por imunoglobulina E (IgE) e seus receptores na membrana plasmática do mastócito. Este evento desencadeia a cascata que resulta na síntese e liberação de leucotrienos e prostaglandinas, assim como na degranulação e conseqüente liberação de histamina, heparina, fator quimiotático para eosinófilos (ECF) e fator quimiotático para neutrófilos (NCF).

A [Tabela 6-1](#) relaciona as fontes e atividades dos principais mediadores, primários e secundários, liberados pelos mastócitos durante as reações de hipersensibilidade imediata. Estes mediadores dão início à resposta inflamatória, ativam o sistema de defesa do corpo atraindo leucócitos para o local da inflamação e modulam o grau da inflamação.

Tabela 6-1 Principais Mediadores Primários e Secundários Liberados pelos Mastócitos

Substância	Tipo de Mediador	Fonte	Ação
Histamina	Primário	Grânulo	Aumenta a permeabilidade vascular, vasodilatação, contração da musculatura lisa dos brônquios, produção de muco
Heparina	Primário	Grânulo	Anticoagulante liga e inativa a histamina
Condroitino-sulfato	Primário	Grânulo	Liga e inativa a histamina
Aril-sulfatase	Primário	Grânulo	Inativa o leucotrieno C ₄ , limitando assim a resposta inflamatória
Proteases neutras	Primário	Grânulo	Clivagem de proteínas para ativação do complemento (especialmente C3a); aumentam a resposta inflamatória
Fator quimiotático para eosinófilos	Primário	Grânulo	Atrai eosinófilos para o local da inflamação
Fator quimiotático para neutrófilos	Primário	Grânulo	Atrai neutrófilos para o local da inflamação
Leucotrienos C ₄ , D ₄ e E ₄	Secundário membrana	Lipídio de	Vasodilatadores; aumentam a permeabilidade vascular; estimulam a contração da musculatura lisa bronquial
Prostaglandina D ₂	Secundário	Lipídio de membrana	Causa contração das células musculares lisas dos brônquios; aumenta a secreção de muco; vasoconstrição
Tromboxano A ₂	Secundário	Lipídio de membrana	Causa agregação plaquetária; vasoconstrição
Bradicininas	Secundário	Formada pela atividade de enzimas localizadas nos grânulos	Aumentam a permeabilidade vascular e são responsáveis pela sensação de dor
Fator ativador de plaquetas (PAF)	Secundário	Ativado pela fosfolipase A ₂	Atrai eosinófilos e neutrófilos; aumenta a permeabilidade vascular e causa a contração da musculatura lisa bronquial

SEQUÊNCIA DOS EVENTOS DA RESPOSTA INFLAMATÓRIA

A **histamina** causa vasodilatação e aumenta a permeabilidade dos vasos sanguíneos na vizinhança. Ela também causa broncoespasmo e aumenta a produção de muco do trato respiratório.

Componentes do sistema complemento extravasam dos vasos sanguíneos e são clivados por **proteases neutras**, formando agentes inflamatórios adicionais.

O **fator quimiotático para eosinófilos** atrai eosinófilos para o local da inflamação. Estas células fagocitam complexos antígeno-anticorpo, destroem quaisquer parasitos presentes e limitam a resposta inflamatória.

O **fator quimiotático para neutrófilos** atrai neutrófilos para o local da inflamação. Estas células fagocitam e matam microrganismos, quando presentes.

Os **leucotrienos C₄, D₄ e E₄** aumentam a permeabilidade vascular e causam broncoespasmo. Eles são vários milhares de vezes mais potentes que a histamina, em seus efeitos vasoativos.

A **prostaglandina D₂** causa broncoespasmo e aumenta a secreção de muco pela mucosa brônquica.

O **fator ativador de plaquetas (PAF)** aumenta a permeabilidade vascular.

O **tromboxano A₂** é um poderoso mediador agregador de plaquetas e também causa vasoconstrição. Ele é rapidamente transformado em tromboxano B₂, sua forma inativa.

CORRELAÇÕES CLÍNICAS

As vítimas de uma crise de **febre do feno** sofrem por causa dos efeitos da **histamina** liberada pelos mastócitos da mucosa nasal, a qual causa edema localizado e aumento da permeabilidade dos pequenos vasos sanguíneos. O intumescimento da mucosa leva à congestão nasal e prejudica a respiração.

As vítimas de crises de **asma** têm dificuldade respiratória em consequência do broncoespasmo causado por **leucotrienos** liberados nos pulmões. Como a degranulação de mastócitos é freqüentemente um fenômeno localizado, a resposta inflamatória é moderada e localizada. Entretanto, existe um risco para **pessoas hiperalérgicas** que podem sofrer uma resposta de hipersensibilidade sistêmica e severa (**anafilaxia sistêmica**) em seguida a uma segunda exposição ao alérgeno (p. ex., picadas de insetos, antibióticos). Esta reação (**choque anafilático**), a qual inclui o encurtamento da respiração e queda repentina da pressão arterial, pode ocorrer em segundos a minutos, podendo inclusive levar a pessoa à morte (em poucas horas) se não for tratada. Pessoas suscetíveis a esta condição com freqüência portam uma pulseira médica de emergência informando a necessidade de cuidados médicos de urgência.

A **bradicinina** é um poderoso dilatador vascular que causa aumento da permeabilidade vascular. Ela também é responsável pela sensação de dor.

Macrófagos

Os macrófagos pertencem ao sistema mononuclear fagocitário e se caracterizam por ser — células fagocitárias profissionais e células apresentadoras de antígenos.

Como já mencionado anteriormente, alguns macrófagos se comportam como células fixas e outros como células transitórias. Como os macrófagos são fagócitos ativos, eles atuam na remoção de restos celulares e na proteção do corpo contra invasores estranhos.

Os macrófagos medem de 10 a 30 µm de diâmetro e têm formato irregular (Fig. 6-12). Sua superfície celular é altamente irregular, apresentando de prolongamentos curtos e arredondados ou alargados a filopódios digitiformes. A membrana plasmática dos macrófagos mais ativos possui pregas e dobras em consequência dos movimentos celulares e da fagocitose. Seu citoplasma é basófilo e contém muitos pequenos vacúolos e pequenos grânulos densos. O núcleo do macrófago, excêntrico, é menor e corase mais intensamente do que o dos fibroblastos e, em geral, não apresenta nucléolos. O núcleo do macrófago é característico, pois é ovóide e, em geral, possui uma endentação lateral assemelhando-se a um rim. Estudos de microscopia eletrônica demonstram um aparelho de Golgi bem desenvolvido, REG proeminente e abundância de lisossomas, que na microscopia óptica aparecem como pequenos grânulos densos.

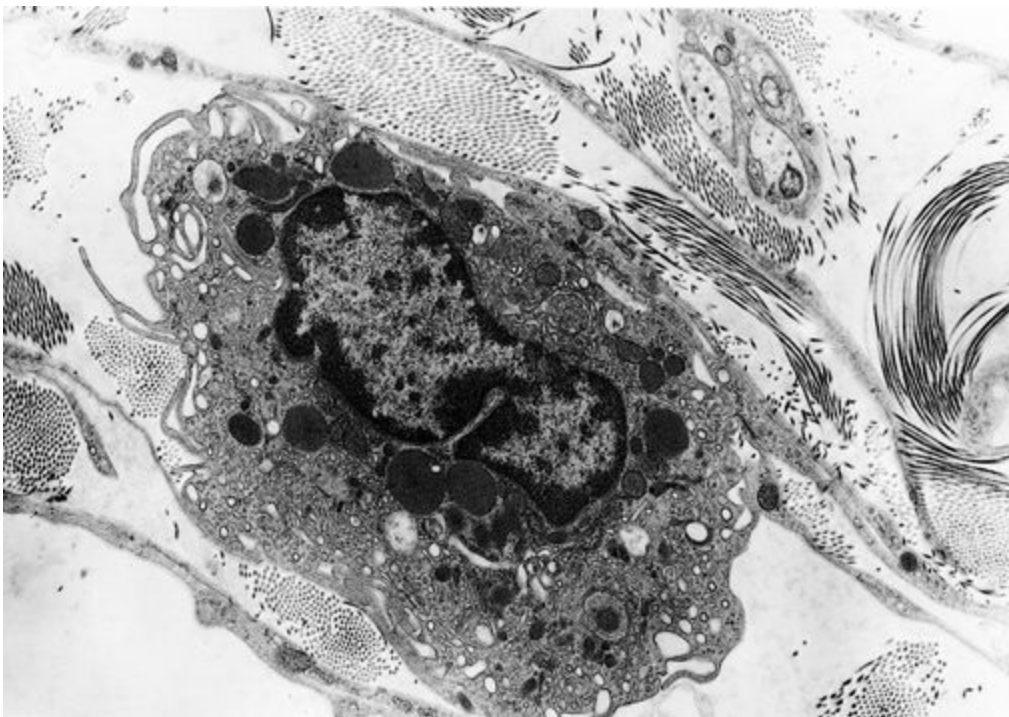


Figura 6-12 Eletromicrografia de um macrófago do epidídimo de rato.

(De Flickinger CJ, Herr CJ, Sisak JR, Howards SS: Ultrastructure of epididymal interstitial reactions following vasectomy and vasovasostomy. Anat Rec 235:61-73,1993.)

À medida que os macrófagos jovens amadurecem, eles aumentam de tamanho e há aumento concomitante das cisternas do REG, aparelho de Golgi, dos microtúbulos, lisossomas, microfilamentos e da síntese de proteínas.

Desenvolvimento e Distribuição dos Macrófagos

Há tempos, os histologistas acreditavam que os macrófagos eram derivados de células precursoras do **sistema retículo-endotelial**, o qual incluía células não-fagocitárias, como células do revestimento de capilares sinusóides e células dos túbulos renais. Mais recentemente, esta classificação foi substituída pelo termo **sistema mononuclear fagocitário**. Todos os membros do sistema mononuclear fagocitário originam-se de uma célula-tronco em comum situada na medula óssea, possuem abundantes lisossomas, são capazes de realizar fagocitose, e possuem receptores FcεRI e receptores para componentes do sistema complemento.

Os monócitos se desenvolvem na medula óssea e circulam no sangue. Sob um sinal adequado, eles deixam a corrente sangüínea migrando através do endotélio dos capilares e vênulas. No compartimento do tecido conjuntivo, eles amadurecem tornando-se macrófagos, os quais normalmente têm um tempo de vida de 2 meses. Os macrófagos diferenciam-se a partir de monócitos, ativados pelo fator estimulante de colônias de macrófagos (M-CSF) ([Cap. 10](#) e [Tabela 10-6](#)).

Os macrófagos localizados em algumas regiões do corpo receberam nomes específicos, antes de sua origem ter sido esclarecida totalmente. Assim, as **células de Kupffer** do fígado ([Fig. 6-13](#)), as **células da poeira** dos pulmões, as **células de Langerhans** da pele, os **monócitos** do sangue e os

macrófagos do tecido conjuntivo, baço, linfonodos, timo e medula óssea são todos membros do sistema mononuclear fagocitário e possuem morfologia e funções semelhantes. Além disso, os **osteoclastos** do tecido ósseo e a **microglia** do sistema nervoso central, apesar de morfologicamente diferentes, também pertencem ao sistema mononuclear fagocitário, devido à origem em comum.

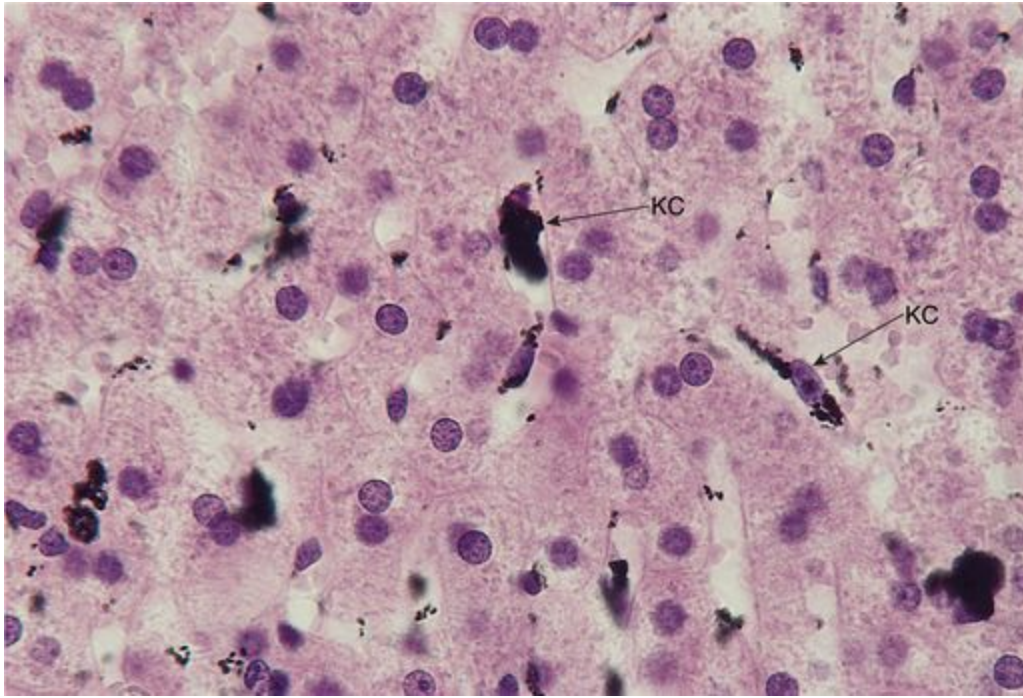


Figura 6-13 Fotomicrografia do fígado de um animal injetado com tinta nanquim mostrando a presença de células denominadas células de Kupfer (KC), que preferencialmente fagocitam esta tinta (540×).

Sob condições de inflamação crônica, os macrófagos congregam-se, crescem muito e tornam-se **células epitelióides** de formato poligonal. Quando o material particulado a ser eliminado é excessivamente grande, vários a muitos macrófagos podem fundir-se formando uma **célula gigante de corpo estranho**, um macrófago gigante multinucleado.

Anteriormente, os macrófagos residentes nos tecidos conjuntivos eram denominados **macrófagos fixos**, e aqueles que se desenvolviam em consequência de um estímulo exógeno e migravam para um determinado local eram denominados **macrófagos livres**. Estes nomes foram substituídos pelos termos mais descritivos **macrófagos residentes** e **macrófagos induzidos**, respectivamente.

Funções dos Macrófagos

Os macrófagos fagocitam substâncias estranhas e células lesadas e senescentes, assim como restos celulares; eles também participam do início da resposta imunológica.

Os macrófagos fagocitam células senescentes, lesadas e/ou mortas, e restos celulares, e digerem o material ingerido por meio da ação de enzimas hidrolíticas de seus lisossomos (Cap. 2). Os macrófagos também auxiliam a defesa do corpo fagocitando e destruindo substâncias estranhas,

incluindo microrganismos. Durante a resposta imunológica, fatores liberados por linfócitos ativam macrófagos, aumentando sua atividade fagocitária. Os **macrófagos ativados** variam consideravelmente de formato, possuem microvilosidades e lamelipódios, e exibem uma maior mobilidade em comparação com os macrófagos não ativados. Os macrófagos também desempenham um papel fundamental na apresentação de antígenos para os linfócitos ([Cap. 12](#)).

Células Transitórias do Tecido Conjuntivo Propriamente Dito

Todas as células transitórias do tecido conjuntivo propriamente dito derivam de precursores advindos da medula óssea (Fig. 6-1). Todas estas células são discutidas com mais detalhes em outros capítulos.

Plasmócitos

Os plasmócitos originam-se a partir de linfócitos B ativados e produzem anticorpos.

Apesar de os plasmócitos estarem dispersos por todos os tecidos conjuntivos, eles estão presentes, em maior número, em áreas com inflamação crônica e naquelas em que substâncias estranhas ou microrganismos penetraram nos tecidos. Estas células diferenciadas, originárias dos linfócitos B que interagiram com um antígeno, produzem e secretam anticorpos e são responsáveis pela imunidade humoral (Caps. 10 e 12).

Os plasmócitos são células grandes, ovóides, com 20 μm de diâmetro, com núcleo excêntrico e um tempo de vida relativamente curto, de 2 a 3 semanas. Seu citoplasma cora-se intensamente com corantes básicos, em consequência de um REG bem desenvolvido com cisternas muito próximas umas das outras (Fig. 6-14). Somente algumas mitocôndrias estão dispersas entre as cisternas do REG. Eletromicrografias também mostram um aparelho de Golgi grande, em posição justanuclear, e um par de centríolos (Figs. 6-15 e 6-16). Estas estruturas localizam-se nas regiões pouco coradas adjacentes ao núcleo, visíveis ao microscópio óptico. O núcleo esférico possui regiões de heterocromatina que se irradiam a partir do centro, dando-lhe ao microscópio óptico um aspecto característico de “ponteiros de relógio” ou de “raios de roda de carroça”.

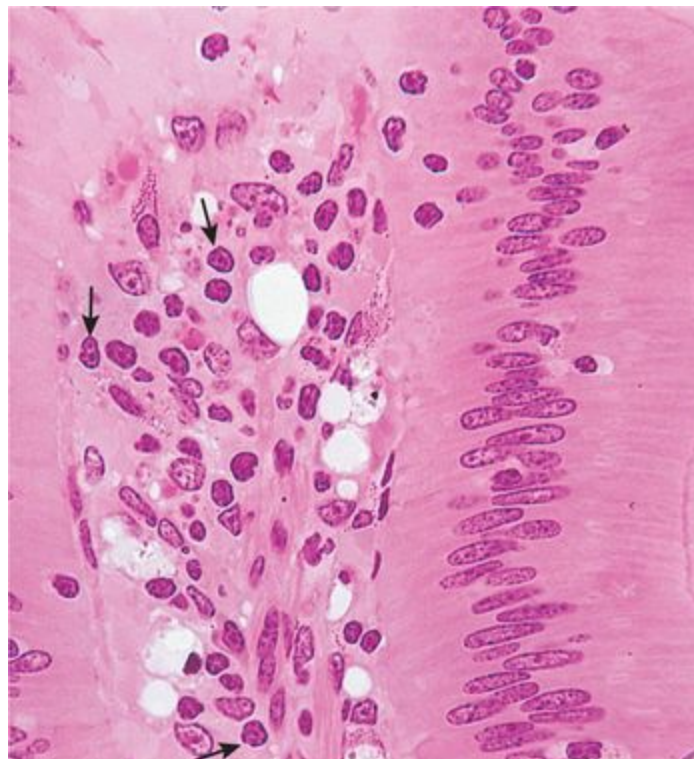


Figura 6-14 Fotomicrografia de plasmócitos na lâmina própria do jejuno de macaco (540 \times).

Observe o núcleo com aspecto de “roda de carroça” (*setas*).

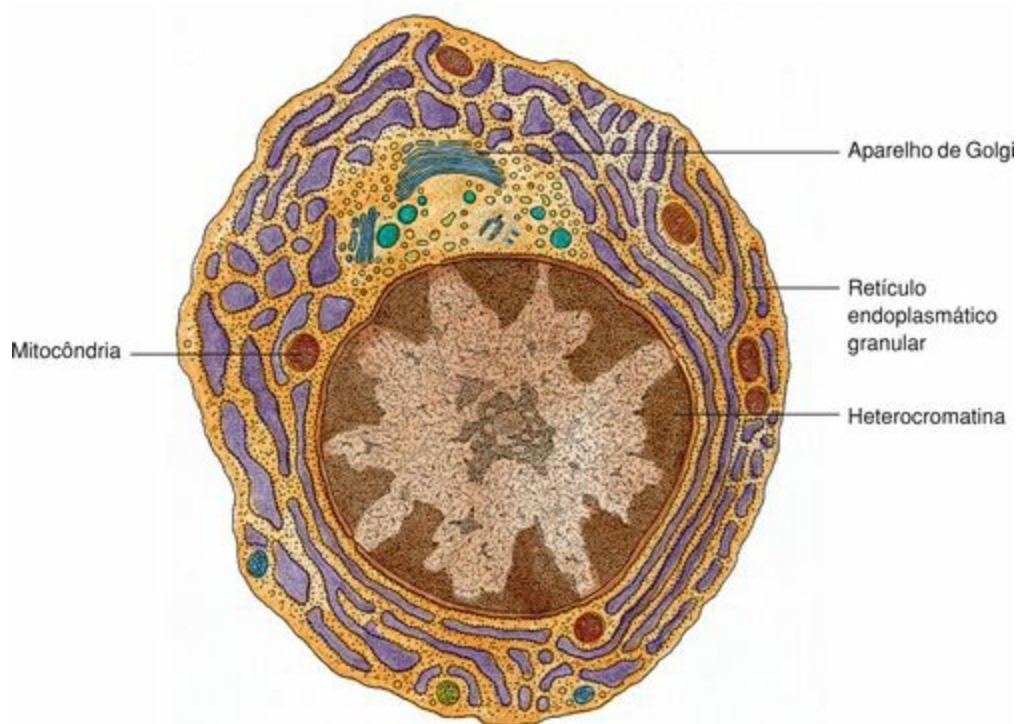


Figura 6-15 Desenho de um plasmócito como observado em uma eletromicrografia. O arranjo da heterocromatina confere ao núcleo uma aparência de “ponteiros de relógio”

(De Lentz TL: Cell Fine Structure: An Atlas of Drawings of Whole-Cell Structure. Philadelphia, WB Saunders, 1971.)

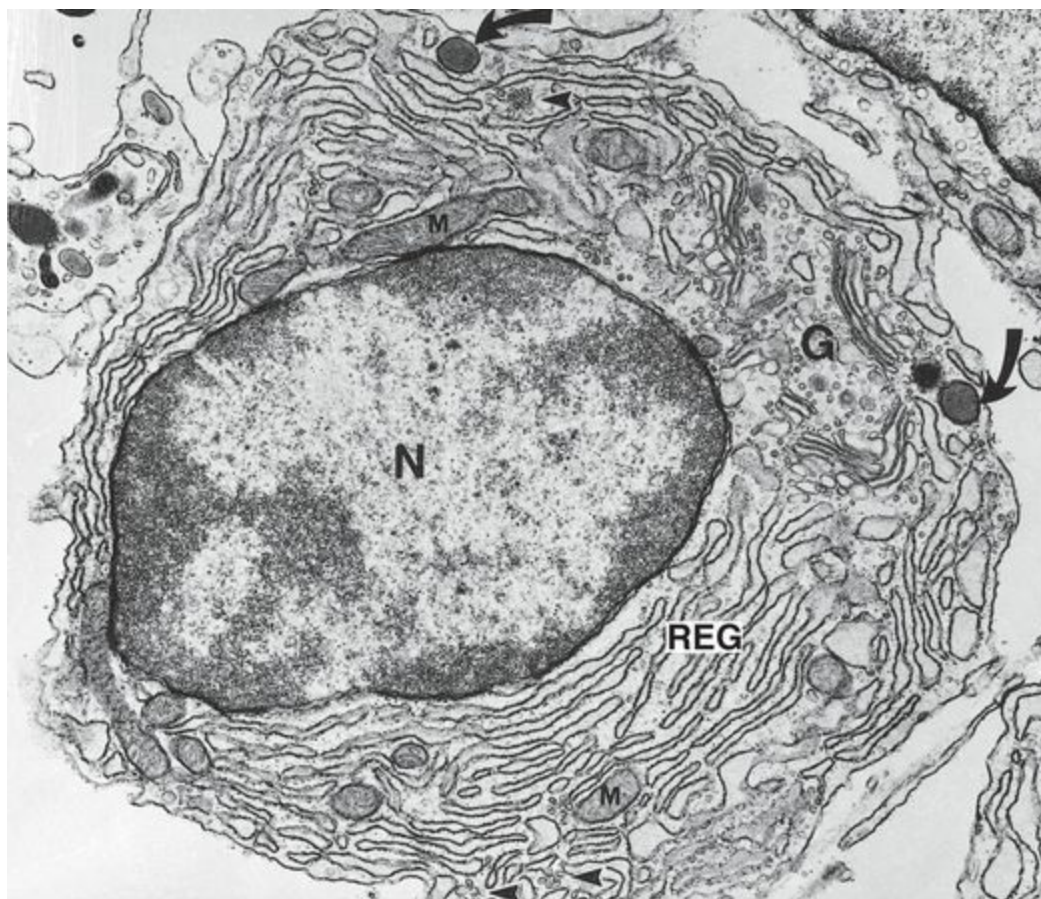


Figura 6-16 Eletromicrografia de um plasmócito da lâmina própria do duodeno de rato

mostrando o retículo endoplasmático granular (REG) abundante e o aparelho de Golgi proeminente (10.300×). G, aparelho de Golgi; M, mitocôndrias; N, núcleo. As *pontas de setas* apontam para pequenas vesículas; as *setas* apontam para grânulos densos.

(De Rambourg A, Clermont Y, Hermo L, Chretien M: Formation of secretion granules in the Golgi apparatus of plasma cells in the rat. Am J Anat 184:52-61, 1988.)

Leucócitos

Os leucócitos deixam a corrente sangüínea durante a inflamação, após invasão por elementos estranhos e devido a respostas imunológicas, para efetuar várias funções.

Os leucócitos são glóbulos brancos que circulam na corrente sangüínea. Entretanto, eles freqüentemente migram através das paredes de vênulas (e, menos freqüentemente, de capilares) e vão para os tecidos conjuntivos, especialmente durante a inflamação, quando exercem várias funções. (Veja o [Cap. 10](#) para discussões mais abrangentes; veja também a [Tabela 10-3](#).)

Os **monócitos** foram discutidos sob o título “Macrófagos”.

Os **neutrófilos** fagocitam e digerem bactérias nas áreas de inflamação aguda, o que resulta na formação de **pus**, um acúmulo de neutrófilos mortos e de resíduos.

Os **eosinófilos**, assim como os neutrófilos, são atraídos para áreas de inflamação por fatores quimiotáticos para leucócitos. Os eosinófilos combatem parasitos liberando citotoxinas. Eles também são atraídos para locais de inflamação alérgica, onde modulam a reação alérgica e fagocitam complexos antígeno-anticorpo.

Os **basófilos** (de modo semelhante aos mastócitos) liberam agentes farmacológicos pré-formados e recém-sintetizados que iniciam, mantêm e controlam o processo inflamatório.

Na maior parte dos tecidos conjuntivos, os **linfócitos** estão presentes somente em pequeno número, exceto nos locais de inflamação crônica, onde são abundantes. O [Capítulo 10](#) descreve os leucócitos em detalhes, e os linfócitos são discutidos no [Capítulo 12](#).

CLASSIFICAÇÃO DOS TECIDOS CONJUNTIVOS

Como mencionado anteriormente, os tecidos conjuntivos são classificados como tecido conjuntivo propriamente dito — o principal assunto deste capítulo — e tecidos conjuntivos especializados, que incluem a cartilagem, o tecido ósseo e o sangue. A terceira categoria de tecido conjuntivo reconhecida é o **tecido conjuntivo embrionário**. A [Tabela 6-2](#) resume as principais classes do tecido conjuntivo e suas subclasses.

Tabela 6-2 Classificação dos Tecidos Conjuntivos

A. Tecidos conjuntivos embrionários
1. Tecido conjuntivo mesenquimal (mesênquima)
2. Tecido conjuntivo mucoso
B. Tecido conjuntivo propriamente dito
1. Tecido conjuntivo frouxo (areolar)
2. Tecido conjuntivo denso
a. Tecido conjuntivo denso não-modelado
b. Tecido conjuntivo denso modelado
(1) Rico em fibras colágenas
(2) Rico em fibras elásticas (tecido elástico)
3. Tecido reticular
4. Tecido adiposo
C. Tecido conjuntivo especializado
1. Cartilagem
2. Tecido ósseo
3. Sangue

Tecido Conjuntivo Embrionário

O tecido conjuntivo embrionário inclui o tecido mesenquimal e o tecido mucoso.

O **tecido conjuntivo mesenquimal**, ou simplesmente **mesênquima**, está presente somente no embrião e é constituído por células mesenquimais imersas em uma substância fundamental gelatinosa contendo delgadas fibras colágenas dispersas. As **células mesenquimais** possuem um núcleo oval com uma rede de cromatina fina e nucléolos proeminentes. O citoplasma, escasso e de coloração clara, projeta pequenos prolongamentos em várias direções. Figuras mitóticas são observadas com frequência nas células mesenquimais, pois elas dão origem à maioria das células do tecido conjuntivo frouxo. Acredita-se que, de um modo geral, uma vez dispersas pelo embrião, a maioria das células mesenquimais, se não todas, sejam finalmente exauridas e não mais existam como tais no adulto, exceto na polpa dentária. Entretanto, no adulto, pericitos pluripotentes presentes ao longo de capilares podem diferenciar-se em outras células do tecido conjuntivo.

O **tecido mucoso** é um tecido conjuntivo frouxo amorfo que possui uma matriz gelatinosa composta basicamente por ácido hialurônico e esparsamente povoada por fibras de colágeno dos tipos I e III e por fibroblastos. Este tecido, também denominado **geléia de Wharton**, é encontrado apenas no cordão umbilical e no tecido conjuntivo subdérmico do embrião.

Tecido Conjuntivo Propriamente Dito

Os quatro tipos reconhecidos de tecido conjuntivo propriamente dito (**frouxo, denso, reticular e tecido adiposo**) diferem em sua histologia, localização e funções.

Tecido Conjuntivo Frouxo (Areolar)

O tecido conjuntivo frouxo (ou areolar) é composto por fibras frouxamente dispostas e por células dispersas embebidas em uma substância fundamental gelatinosa.

O tecido conjuntivo frouxo, também conhecido como **tecido conjuntivo areolar**, é encontrado em locais tais como imediatamente abaixo da pele, abaixo do revestimento mesotelial das cavidades corporais, forma a túnica adventícia dos vasos sanguíneos e envolve o parênquima de certas glândulas, além de constituir o tecido conjuntivo frouxo subjacente a epitélios de revestimento em mucosas dos diferentes tratos do organismo. Este tecido conjuntivo frouxo das membranas mucosas (dos tratos digestivo, respiratório, genital e urinário) é denominado **lâmina própria**.

O tecido conjuntivo frouxo caracteriza-se por uma grande quantidade de células dispersas por área de matriz extracelular. Na matriz extracelular encontram-se **substância fundamental** e fluido tecidual (fluido extracelular) abundantes, os quais abrigam a grande variedade de células fixas do tecido conjuntivo frouxo, tais como **fibroblastos, células adiposas, macrófagos e mastócitos**, assim como algumas **células mesenquimais indiferenciadas**. Também fazendo parte dessa matriz extracelular, dispersas em meio à substância fundamental, estão **fibras colágenas, reticulares e elásticas**, frouxamente entrelaçadas. Pequenas fibras nervosas percorrem este tecido, assim como uma grande quantidade de pequenos vasos sanguíneos (capilares, arteríolas e vênulas), que suprem as células com oxigênio e nutrientes.

Como este tecido fica imediatamente abaixo do delgado epitélio dos tratos digestivo, respiratório, genital e urinário, ele é o local onde ocorre o primeiro ataque do corpo aos antígenos, bactérias e outros invasores estranhos. Por isso, o tecido conjuntivo frouxo contém muitas células transitórias responsáveis pela inflamação, reações alérgicas e respostas imunológicas. Estas células, que originalmente circulam na corrente sanguínea, são liberadas dos vasos sanguíneos em resposta a um estímulo inflamatório. Agentes farmacológicos liberados pelos mastócitos aumentam a permeabilidade dos pequenos vasos, de modo que um excesso de plasma se dirige aos espaços do tecido conjuntivo frouxo, tornando-o edemaciado.

CORRELAÇÕES CLÍNICAS

Em circunstâncias normais, o líquido extracelular retorna aos capilares sanguíneos ou entra nos vasos linfáticos para ser devolvido ao sangue. Entretanto, uma resposta inflamatória potente e prolongada causa um acúmulo excessivo de líquido tecidual no tecido conjuntivo frouxo, além do que pode retornar através dos capilares e vasos linfáticos. Isto resulta num grande intumescimento, ou **edema**, na área afetada. O edema pode resultar da liberação excessiva de histamina e leucotrienos C₄ e D₄, que aumentam a permeabilidade capilar, bem como a obstrução de vasos

venosos ou linfáticos.

Tecido Conjuntivo Denso

O tecido conjuntivo denso contém uma maior abundância de fibras e um menor número de células do que o tecido conjuntivo frouxo.

O tecido conjuntivo denso contém a maior parte dos mesmos componentes encontrados no tecido conjuntivo frouxo, exceto pelo fato de que ele tem muito mais fibras e uma menor quantidade de células. Neste tecido, a orientação e a disposição dos feixes de fibras colágenas o tornam resistente a trações. Quando os feixes de fibras colágenas estão dispostos ao acaso, o tecido é denominado *tecido conjuntivo denso não-modelado*. Quando os feixes de fibras colágenas estão dispostos em paralelo ou de uma maneira organizada, o tecido é denominado *tecido conjuntivo denso modelado*, o qual é dividido nos tipos rico em fibras colágenas e rico em fibras elásticas (ou tecido elástico).

O **tecido conjuntivo denso não-modelado** contém principalmente fibras colágenas grosseiras entrelaçadas formando uma rede que resiste a trações de todas as direções (Fig. 6-17). Os feixes de colágeno são tão compactos que o espaço disponível para a substância fundamental e para as células é reduzido. Com frequência, delicadas redes de fibras elásticas estão dispersas em torno dos feixes de colágeno. Os fibroblastos, o tipo celular mais abundante deste tecido, estão localizados nos interstícios entre os feixes de fibras colágenas. O tecido conjuntivo denso não-modelado constitui a derme da pele, as bainhas externas dos nervos (epineuro) e as cápsulas do baço, testículo, ovário, rim e linfonodos.

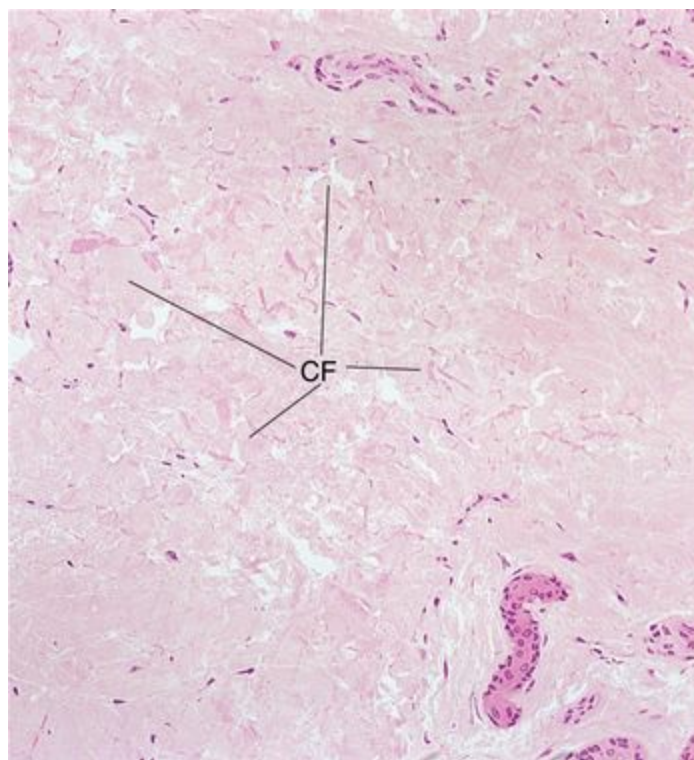


Figura 6-17 Fotomicrografia do tecido conjuntivo denso não-modelado da pele de macaco (132×). Observe os feixes de colágeno (CF) com orientação aleatória.

O **tecido conjuntivo denso modelado rico em fibras colágenas** é composto por espessos feixes de fibras colágenas fortemente compactados e orientados em cilindros ou lâminas paralelas, que resistem a trações (Fig. 6-18). Como as fibras colágenas estão densamente compactadas, pouco espaço pode ser ocupado pela substância fundamental e pelas células. Fibroblastos delgados e achatados localizam-se entre os feixes colágenos e seus eixos maiores são paralelos aos feixes. Os tendões (Fig. 6-19), ligamentos e aponeuroses são exemplos de tecido conjuntivo denso modelado.

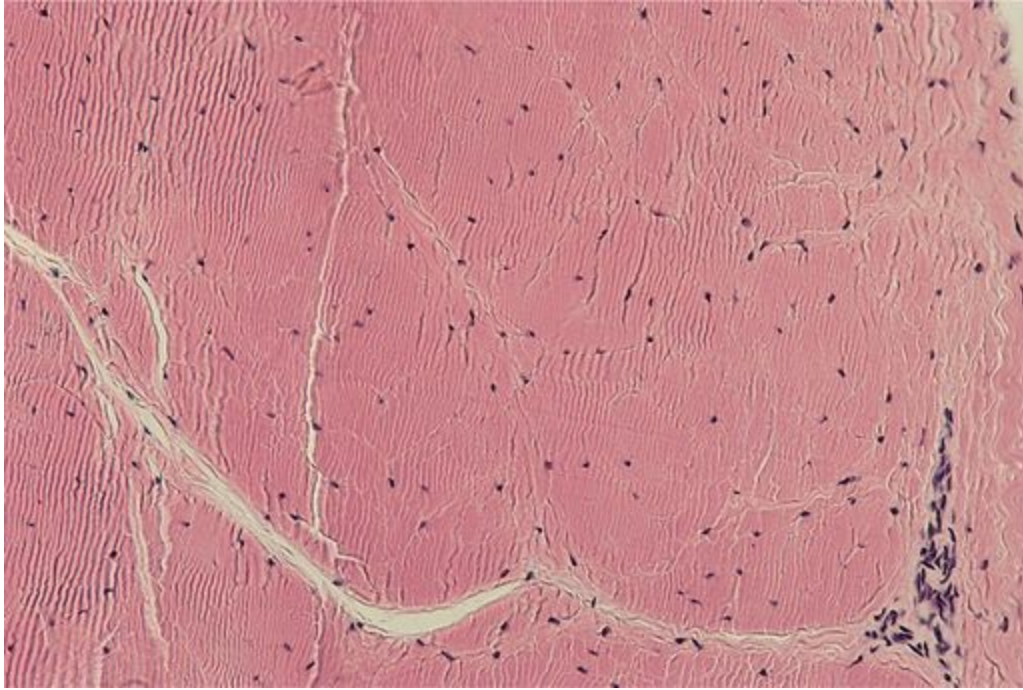


Figura 6-19 Fotomicrografia de um corte transversal de tendão de macaco. As pequenas estruturas escuras dispersas são núcleos de fibroblastos (270×).

O **tecido conjuntivo denso modelado** rico em fibras elásticas, também chamado de **tecido elástico**, possui fibras elásticas grosseiras ramificadas e somente algumas fibras colágenas formando redes. Fibroblastos encontram-se dispersos pelos espaços intersticiais, e as fibras elásticas dispõem-se paralelas umas às outras. Esta variedade de tecido conjuntivo denso é rara e está presente nos grandes vasos sangüíneos, nos ligamentos amarelos da coluna vertebral e no ligamento suspensor do pênis.

Tecido Reticular

O colágeno do tipo III é o principal componente fibroso do tecido reticular. As fibras reticulares formam redes semelhantes a malhas entremeadas com células semelhantes a fibroblastos (células reticulares) e macrófagos (Fig. 6-20). São as células reticulares que sintetizam o colágeno do tipo III. O tecido reticular forma grande parte do estroma, ou seja, o arcabouço estrutural da medula óssea e dos órgãos linfóides, como os linfonodos e o baço.

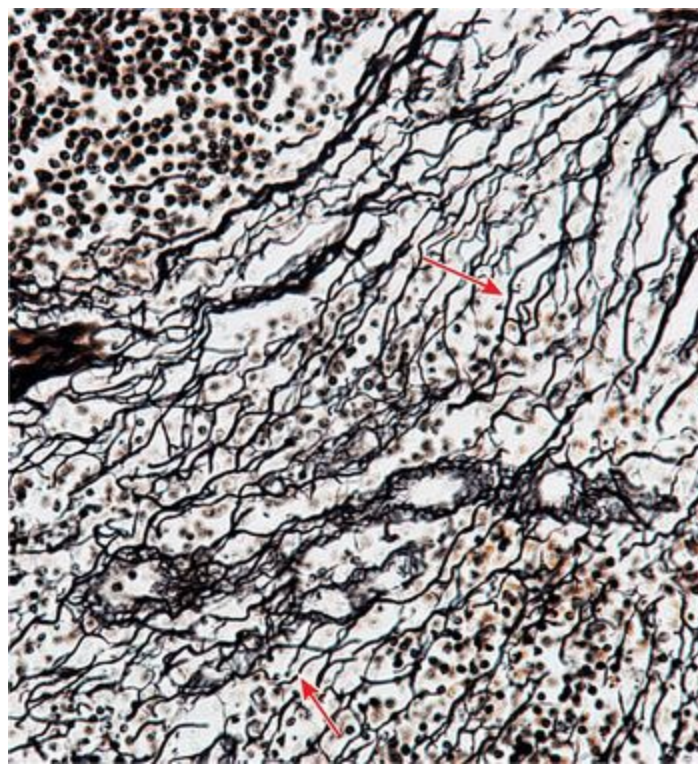


Figura 6-20 Fotomicrografia de tecido reticular (corado com prata) mostrando as redes de fibras reticulares (270×). Muitas células linfóides estão interpostas entre as fibras reticulares (*setas*).

Tecido Adiposo

O tecido adiposo é classificado em dois tipos, conforme composto por adipócitos **uniloculares** ou **multiloculares**. Outras diferenças entre os dois tipos de tecido adiposo são a cor, a vascularização e a atividade metabólica.

Tecido Adiposo Unilocular (Gordura Branca)

Cada célula adiposa *unilocular* contém uma única gotícula lipídica, o que dá uma cor branca ao tecido adiposo constituído por tais células (este tecido adiposo é amarelo nas pessoas cuja dieta é especialmente rica em alimentos contendo carotenóides, tais como a cenoura). O tecido adiposo unilocular é fortemente irrigado por vasos sanguíneos, que formam redes capilares por todo o tecido. Estes vasos têm acesso através dos septos de tecido conjuntivo, que dividem a gordura em lóbulos (Fig. 6-6). As membranas plasmáticas das células adiposas uniloculares contêm receptores para várias substâncias, incluindo a **insulina**, **hormônio de crescimento**, **noradrenalina** e **glicocorticóides**, que facilitam a captação e a liberação de ácidos graxos livres e glicerol.

O tecido adiposo unilocular está presente na camada subcutânea de todo o corpo. Ele também se acumula em locais característicos influenciados pelo sexo e idade. Nos homens, a gordura é armazenada no pescoço e nos ombros, em torno do quadril e nas nádegas. Ao envelhecer, a parede abdominal dos homens torna-se uma área adicional de armazenamento. Nas mulheres, a gordura é armazenada nas mamas, nádegas, no quadril e na face lateral das coxas. Além disso, em ambos os

sexos, a gordura é armazenada na cavidade abdominal, em torno do omento maior e dos mesentérios.

Tecido Adiposo Multilocular (Gordura Parda)

O tecido adiposo multilocular (gordura parda) é formado por células adiposas *multiloculares*, que armazenam gordura em múltiplas gotículas. A cor deste tecido pode variar de marrom a marrom-avermelhada por causa de sua extensa vascularização e dos citocromos presentes nas abundantes mitocôndrias (Fig. 6-7).

O tecido adiposo multilocular tem uma organização lobular e uma irrigação vascular semelhantes às de uma glândula. O tecido adiposo multilocular é muito vascularizado porque os vasos estão localizados próximos aos adipócitos. Fibras nervosas amielínicas penetram no tecido, e os axônios terminam junto aos vasos sanguíneos assim como junto às células adiposas, enquanto no tecido adiposo unilocular os neurônios terminam somente junto aos vasos sanguíneos.

Apesar de há muito se saber que o tecido adiposo multilocular é encontrado em muitas espécies de mamíferos, especialmente naquelas que hibernam, e nos filhotes da maioria dos mamíferos, havia dúvidas quanto à existência do tecido adiposo multilocular em adultos humanos. No recém-nascido humano, a gordura parda localiza-se na região do pescoço e na região interescapular. À medida que os seres humanos amadurecem, as gotículas de gordura das células adiposas multiloculares coalescem e formam uma gotícula (semelhante às gotículas das células adiposas uniloculares) e as células tornam-se mais parecidas com as do tecido adiposo unilocular. Assim, apesar de os adultos parecerem ter somente tecido adiposo unilocular, há evidência de que eles também possuem tecido adiposo multilocular. Esta característica pode ser demonstrada em algumas das doenças de idosos, nas quais forma-se novamente tecido adiposo multilocular e nos mesmos locais do recém-nascido.

CORRELAÇÕES CLÍNICAS

A obesidade aumenta os riscos para muitos problemas de saúde, incluindo o diabetes melito não-insulinodependente, assim como problemas envolvendo o sistema cardiovascular.

Nos adultos, a obesidade desenvolve-se de duas maneiras. A **obesidade hipertrófica** resulta do acúmulo e armazenamento de gordura em células adiposas uniloculares, que podem aumentar de tamanho em até quatro vezes. A **obesidade hipercelular**, como o nome sugere, resulta de uma superabundância de adipócitos. Geralmente, este tipo de obesidade é grave.

Apesar de os adipócitos maduros não se dividirem, seus precursores proliferam no início da vida pós-natal. Existem evidências substanciais de que a alimentação excessiva de recém-nascidos durante algumas semanas pode realmente aumentar o número de precursores de adipócitos, levando a um aumento no número de adipócitos e criando as condições para a obesidade hipercelular no adulto. Crianças com excesso de peso têm, pelo menos, uma probabilidade três vezes maior de apresentar obesidade quando adultas, do que crianças com peso médio. Atualmente sabe-se que pessoas com obesidade severa também apresentam um aumento na população de adipócitos, embora não se saiba como estes adipócitos são recrutados.

Em alguns casos de obesidade, também parece haver uma base genética. Mutações do gene responsável pela codificação da **leptina** produzem uma forma inativa deste hormônio. Como a leptina regula o centro do apetite do hipotálamo, as pessoas que não produzem leptina, ou que produzem uma forma biologicamente inativa, têm um apetite voraz e um ganho de peso quase incontrolável.

O tecido adiposo multilocular está associado à produção de calor pelo corpo por causa do grande número de mitocôndrias nos adipócitos multiloculares que compõem este tecido. Estas células podem oxidar ácidos graxos em até 20 vezes a velocidade observada no tecido adiposo unilocular, aumentando em três vezes a produção do calor do corpo em ambientes frios. Os receptores sensitivos da pele enviam sinais para o centro regulador da temperatura no cérebro, levando à retransmissão de impulsos nervosos simpáticos diretamente para as células adiposas multiloculares. O neurotransmissor noradrenalina ativa a enzima que cliva os triglicerídeos em ácidos graxos e glicerol, dando início à produção de calor pela oxidação de ácidos graxos nas mitocôndrias. A **termogenina**, uma proteína transmembranar localizada na membrana interna das mitocôndrias, possibilita o fluxo retrógrado de prótons, em vez de utilizá-los para a síntese de trifosfato de adenosina (ATP); como resultado de a oxidação estar desacoplada da fosforilação, o fluxo de prótons gera energia que é dispersada como calor.

Histogênese do Tecido Adiposo

Acredita-se que as células adiposas derivem de células-tronco embrionárias indiferenciadas, que se transformam em **pré-adipócitos**. Essas células, sob a influência de vários fatores ativadores, diferenciam-se em adipócitos.

A opinião predominante é que o tecido adiposo origina-se através de dois processos distintos. Na **formação primária de tecido adiposo**, que ocorre no início da vida fetal, grupos de **células epitelióides precursoras**, provavelmente pré-adipócitos, distribuem-se por certos locais no feto em desenvolvimento; nestes tecidos, gotículas de lipídios começam a acumular-se sob a forma de tecido adiposo multilocular. Perto do final da vida fetal, outras **células precursoras fusiformes** diferenciam-se em muitas áreas do tecido conjuntivo dentro do feto e começam a acumular lipídios que coalescem formando uma única gotícula em cada célula, assim formando as células de tecido adiposo unilocular encontradas no adulto. Este último processo foi denominado **formação secundária de tecido adiposo**. Entretanto, deve-se entender que o tecido adiposo multilocular está presente no embrião, mas que o tecido adiposo unilocular aparece somente após o nascimento.

CORRELAÇÕES CLÍNICAS

Os tumores dos tecidos adiposos podem ser benignos ou malignos. Os **lipomas** são tumores benignos comuns, enquanto os **lipossarcomas** são tumores malignos de adipócitos. Estes últimos ocorrem mais comumente na perna e nos tecidos retroperitoneais, apesar de poderem ocorrer em qualquer ponto do organismo. As células tumorais podem assemelhar-se a adipócitos uniloculares

ou a adipócitos multiloculares, uma outra indicação de que os humanos adultos realmente possuem duas espécies de tecido adiposo.

Cartilagem e Tecido Ósseo

A cartilagem e o tecido ósseo são tecidos conjuntivos especializados. A cartilagem possui uma matriz firme e flexível, resistente a tensões mecânicas. A matriz óssea é um dos tecidos mais duros do corpo e também resiste a tensões aplicadas sobre ela. Estes dois tecidos conjuntivos possuem células especializadas que secretam a matriz na qual, subseqüentemente, ficam presas. Apesar de a cartilagem e do tecido ósseo terem muitas funções variadas, algumas destas funções são semelhantes e correlacionadas. Ambos os tecidos participam da sustentação do corpo, pois estão intimamente associados ao sistema esquelético. A maioria dos ossos longos do corpo é formada no embrião primeiro como um primórdio de cartilagem, que serve de molde, posteriormente substituído por tecido ósseo; este processo é denominado **ossificação endocondral**. A maioria dos ossos chatos forma-se em meio a lâminas membranosas preexistentes, constituídas por tecido conjuntivo mesenquimal; portanto, este método de osteogênese é conhecido como **ossificação intramembranosa**.

CARTILAGEM

A cartilagem possui células denominadas **condrócitos**, que ocupam pequenas cavidades, denominadas **lacunas**, situadas dentro da **matriz extracelular** secretada por elas. A cartilagem não tem vasos sanguíneos, linfáticos ou nervos; apesar disso, suas células recebem nutrientes a partir de vasos sanguíneos presentes nos tecidos conjuntivos que envolvem a cartilagem, por difusão através da matriz cartilaginosa. A matriz extracelular da cartilagem é composta por **glicosaminoglicanos** e **proteoglicanos**, que estão intimamente associados às fibras colágenas e elásticas embebidas em meio à matriz. A flexibilidade e a resistência da cartilagem à compressão lhe dão a capacidade de funcionar como um amortecedor, e como ela cobre as superfícies articulares dos ossos, sua superfície lisa torna possível a movimentação das articulações do corpo quase totalmente sem fricção.

Segundo as fibras presentes na matriz, há três tipos de cartilagem ([Fig. 7-1](#) e [Tabela 7-1](#)):

A **cartilagem hialina** contém **colágeno do tipo II** em sua matriz; esta é a cartilagem mais abundante no corpo e exerce muitas funções.

A **cartilagem elástica** contém **colágeno do tipo II** e abundantes fibras elásticas dispersas por sua matriz, conferindo-lhe maior flexibilidade.

A **fibrocartilagem** possui densas e espessas fibras de **colágeno do tipo I** em sua matriz, o que lhe permite resistir a grandes forças de tensão.

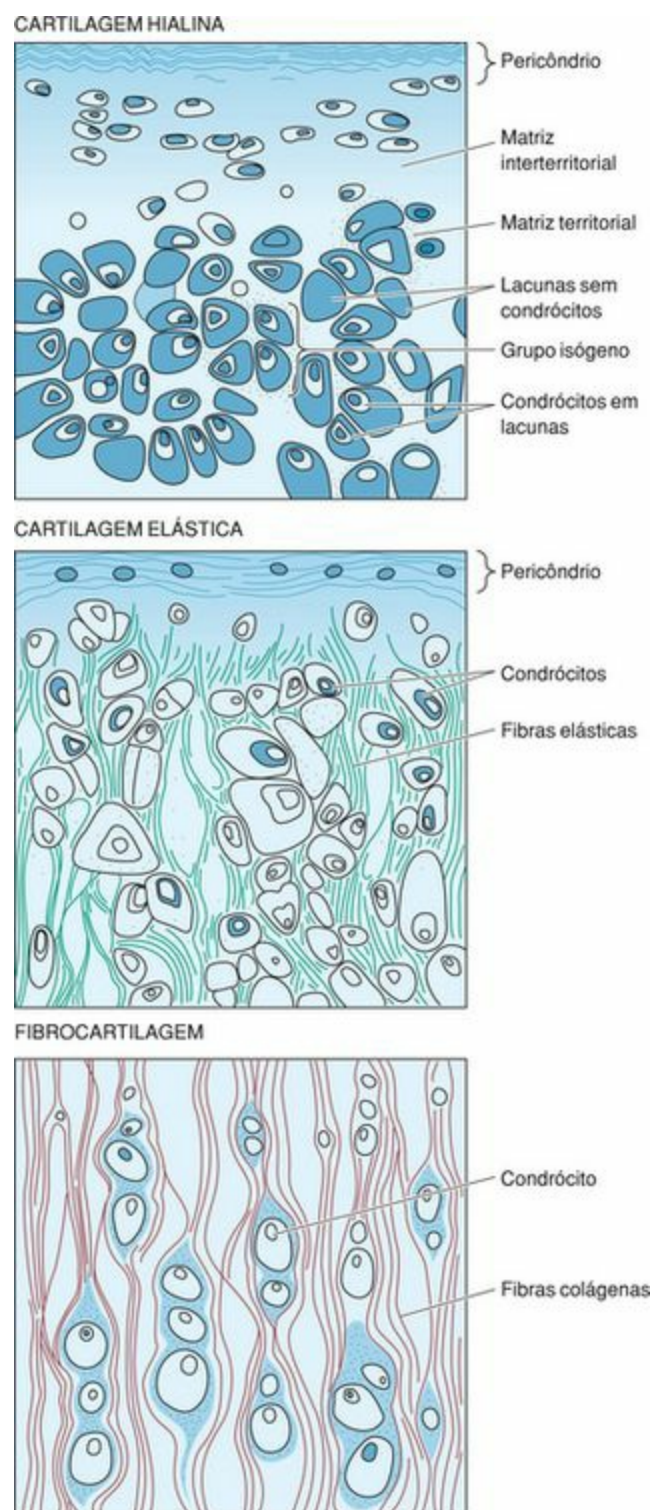


Figura 7-1 Tipos de cartilagem.

Tabela 7-1 Tipos de Cartilagem

Tipo	Elementos Característicos	Pericôndrio	Localização
Hialina	Colágeno do tipo II, matriz basófila, condrócitos geralmente dispostos em grupos isógenos	Pericôndrio presente na maioria dos locais (exceções: cartilagem articular)	Extremidades articulares dos ossos longos, nariz, laringe, traquéia, brônquios, extremidades anteriores das costelas
Elástica	Colágeno do tipo II, fibras elásticas	Pericôndrio presente	Pavilhão auricular, paredes do canal auditivo, tuba auditiva, epiglote, cartilagem cuneiforme da laringe
Fibrocartilagem	Colágeno do tipo I, matriz acidófila; condrócitos dispostos em fileiras paralelas entre feixes de colágeno; sempre associada a tecido conjuntivo denso modelado ou a cartilagem hialina	Pericôndrio ausente	Discos intervertebrais, meniscos, disco articular da ATM, sínfise púbica, inserção de alguns tendões

O **pericôndrio** é uma bainha de tecido conjuntivo que cobre a maior parte da cartilagem. Ele é composto por uma camada fibrosa externa e uma camada celular interna cujas células (condroblastos) secretam a matriz da cartilagem. O pericôndrio é vascularizado e seus vasos fornecem nutrientes para as células da cartilagem. Nas áreas em que a cartilagem não tem pericôndrio (p. ex., as superfícies articulares dos ossos que constituem uma articulação móvel), as células cartilaginosas recebem sua nutrição a partir do líquido sinovial que banha as superfícies articulares. Pericôndrios estão presentes em peças de cartilagem elástica e na maioria das peças de cartilagens hialina, mas ausentes na fibrocartilagem.

Cartilagem Hialina

A cartilagem hialina, o mais abundante tipo de cartilagem no corpo, forma o molde para a ossificação endocondral da maioria dos ossos do esqueleto.

A cartilagem hialina, um tecido de tonalidade cinza-azulada e de aspecto semitransparente e flexível, é o tipo de cartilagem mais comum do corpo. Ela é encontrada no nariz e na laringe, nas extremidades anteriores das costelas, onde se articulam com o esterno, nos anéis da traquéia e dos brônquios, e nas superfícies articulares das articulações móveis do corpo. É também a cartilagem hialina que forma o molde cartilaginoso de muitos ossos durante o desenvolvimento embrionário, e constitui os discos epifisários dos ossos longos em crescimento ([Tabela 7-1](#)).

Histogênese e Crescimento da Cartilagem Hialina

As células responsáveis pela formação da cartilagem hialina se diferenciam a partir de células mesenquimais.

Na região onde a cartilagem será formada, células mesenquimais individuais retraem seus prolongamentos, tornam-se arredondadas e se reúnem em massas densas denominadas **centros de condrição**. Estas células se diferenciam em **condroblastos** e iniciam a típica secreção de matriz cartilaginosa ao redor delas mesmas. À medida que este processo avança, os condroblastos ficam envolvidos pela matriz secretada por eles mesmos e acabam enclausurados em pequenos compartimentos individuais denominados **lacunas**. Os condroblastos que são envolvidos pela matriz passam a ser chamados de **condrócitos** (Fig. 7-2). Estas células ainda são capazes de divisão celular e formam grupos de duas a quatro ou mais células dentro de uma lacuna. Estes grupos são denominados **grupos isógenos** e representam duas ou mais divisões celulares de um condrócito original (Fig. 7-1). Conforme as células de um grupo isógeno vão produzindo matriz, elas vão se separando umas das outras, formando lacunas individuais e, desta maneira, aumentando a cartilagem de dentro para fora. Este tipo de crescimento é denominado **crescimento intersticial**.



Figura 7-2 Fotomicrografia de uma peça de cartilagem hialina (270×). Observe os grandes condrócitos ovóides (C) enclausurados em suas lacunas. Acima deles, há condroblastos alongados (Cb) e bem no topo estão o pericôndrio (P) e a camada de células condrogênicas (Cg) subjacente a ele.

Células mesenquimais situadas na periferia da cartilagem em desenvolvimento diferenciam-se formando fibroblastos. Estas células produzem um tecido conjuntivo denso modelado, rico em fibras colágenas, o **pericôndrio**, responsável pelo crescimento e manutenção da cartilagem. O pericôndrio tem duas camadas, uma **camada fibrosa externa** composta por colágeno do tipo I, fibroblastos e vasos sanguíneos, e uma **camada celular interna**, composta principalmente por **células condrogênicas**. As células condrogênicas dividem-se e tornam-se **condroblastos** que começam a sintetizar matriz. Desta maneira, a cartilagem também cresce por acréscimo de matriz à sua periferia, um processo denominado **crescimento aposicional**.

O crescimento intersticial ocorre somente na fase inicial da formação da cartilagem hialina. No entanto, a cartilagem articular, que não possui pericôndrio, somente aumenta de tamanho por crescimento intersticial. Este tipo de crescimento também ocorre nos **discos epifisários** dos ossos longos, nos quais as lacunas dispõem-se com uma orientação longitudinal paralela ao eixo longitudinal do osso; conseqüentemente, o crescimento intersticial serve para tornar o osso mais longo. A cartilagem do resto do corpo cresce principalmente por aposição, um processo controlado que pode continuar durante toda vida da cartilagem.

É interessante notar que as células mesenquimais localizadas no interior dos centros de condificação são induzidas a se tornarem condroblastos secretores por suas próprias fixações e pela natureza química dos componentes da matriz extracelular circundante. Além disso, se os condroblastos forem removidos da matriz cartilaginosa secretada por eles próprios e forem cultivados em uma monocamada em um substrato de baixa densidade, eles irão interromper a secreção da “matriz cartilaginosa” contendo colágeno do tipo II. Em vez disso, eles se tornarão semelhantes a fibroblastos e iniciarão a secreção de colágeno tipo I.

Células da Cartilagem

Três tipos de células estão associados à cartilagem: células condrogênicas, condroblastos e condrócitos (Fig. 7-2).

As **células condrogênicas** são estreitas células fusiformes, originárias de células mesenquimais. Elas possuem núcleo ovóide com um ou dois nucléolos. Seu citoplasma é escasso, e eletromicrografias de células condrogênicas mostram um pequeno aparelho de Golgi, poucas mitocôndrias, algumas cisternas de **retículo endoplasmático granular (REG)** e abundância de ribossomas livres. Estas células podem se diferenciar tanto em condroblastos quanto em células osteoprogenitoras.

Os **condroblastos** originam-se de duas fontes: **células mesenquimais** localizadas no interior dos centros de condrificação, e **células condrogênicas** da camada celular interna do pericôndrio (como no crescimento por aposição). Os condroblastos são células arredondadas e basófilas que possuem as organelas necessárias para a síntese protéica. Eletromicrografias destas células mostram uma rica rede de REG, um aparelho de Golgi bem desenvolvido, numerosas mitocôndrias e uma abundância de vesículas de secreção.

Os **condrócitos** são condroblastos que foram circundados pela matriz. Aqueles situados próximos à periferia são ovóides, enquanto que, os situados mais profundamente na cartilagem, são mais arredondados, com um diâmetro de 10 a 30 μm . O processamento histológico causa retrações e distorções artificiais nas células. Os condrócitos possuem um núcleo grande com um nucléolo saliente e as organelas usuais das células secretoras de proteínas. Condrócitos jovens possuem um citoplasma fracamente corado com muitas mitocôndrias, um REG elaborado, um aparelho de Golgi bem desenvolvido e glicogênio. Condrócitos mais velhos, que são relativamente quiescentes, mostram um conjunto de organelas grandemente reduzido, com abundância de ribossomas livres. Assim, estas células podem reiniciar a síntese protéica ativa caso elas se revertam a condroblastos.

Matriz da Cartilagem Hialina

A matriz da cartilagem hialina é composta por fibrilas de colágeno tipo II, proteoglicanos, glicoproteínas e fluido extracelular.

A matriz de tonalidade cinza-azulada e semitranslúcida da cartilagem hialina contém até 40% de seu peso seco constituído por colágeno. Além disso, a matriz contém proteoglicanos, glicoproteínas e fluido extracelular. Ao microscópio óptico, a matriz parece ser uma massa amorfa e de aspecto homogêneo, pois o índice de refração das fibrilas colágenas e da substância fundamental são quase os mesmos; em outras palavras, as fibrilas colágenas da matriz da cartilagem hialina não são observadas à microscopia óptica.

A matriz da cartilagem hialina contém, basicamente, **colágeno do tipo II**, mas os dos tipos IX, X e XI, assim como outros colágenos de menor importância, também estão presentes em pequenas quantidades. O colágeno do tipo II não forma feixes grandes, apesar de a espessura dos feixes aumentar com a distância das lacunas. A orientação das fibrilas parece estar relacionada às forças aplicadas sobre a cartilagem. Por exemplo, na cartilagem articular, as fibrilas perto da superfície têm uma orientação paralela à superfície, enquanto as fibrilas mais profundas parecem estar orientadas em colunas curvas.

A matriz está subdividida em duas regiões: a matriz territorial, em torno de cada lacuna, e a matriz interterritorial (Fig. 7-1). A **matriz territorial**, uma faixa com 50 µm de largura, é pobre em colágeno e rica em condroitino-sulfato, o que contribui para sua basofilia — quando evidenciada em colorações de rotina como a hematoxilina-eosina — e para uma coloração intensa com a coloração histoquímica do ácido periódico-reactivo de Schiff (PAS). A maior parte da matriz é a **matriz interterritorial**, mais rica em colágeno do tipo II e mais pobre em proteoglicanos do que a matriz territorial.

Uma pequena região da matriz, de 1 a 3 µm de espessura e imediatamente junto à lacuna é denominada **cápsula pericelular**. Ela possui uma delicada rede de fibrilas de colágeno incluídas em uma substância semelhante à lâmina basal. Estas fibrilas podem representar alguns dos outros colágenos menos freqüentemente presentes na cartilagem hialina; foi sugerido que a cápsula pericelular pode proteger os condrócitos contra tensões mecânicas.

A substância fundamental da matriz da cartilagem é rica em **agrecanos**, grandes moléculas de proteoglicanos compostas por eixos protéicos aos quais moléculas de glicosaminoglicanos (condroitino-4-sulfato, condroitino-6-sulfato e heparan-sulfato) estão ligadas de modo covalente (Fig. 4-3). De 100 a 200 moléculas de agrecanos estão ligadas de modo não-covalente ao ácido hialurônico, formando imensos complexos de agrecanos, que podem ter de 3 a 4 µm de comprimento. As abundantes cargas negativas associadas a estas moléculas de proteoglicanos excessivamente grandes atraem cátions, predominantemente íons Na⁺, os quais, por sua vez, atraem moléculas de água. Desta maneira, a matriz da cartilagem torna-se hidratada de tal modo que 80% do peso líquido da cartilagem é constituído por água, o que justifica a capacidade da cartilagem de resistir a forças de compressão.

Os proteoglicanos hidratados não somente preenchem os interstícios entre os feixes de fibrilas colágenas, mas suas cadeias laterais de glicosaminoglicanas também formam ligações eletrostáticas com o colágeno. Desta maneira, a substância fundamental e as fibrilas da matriz formam uma estrutura molecular de ligações cruzadas que resiste a forças de tração.

A matriz da cartilagem também contém **condronectina**, uma glicoproteína de adesão. Esta molécula grande, semelhante à fibronectina, tem locais de ligação para o colágeno do tipo II, condroitino-4-sulfato, condroitino-6-sulfato, ácido hialurônico e integrinas (proteínas transmembranares) de condroblastos e condrócitos. Assim, a condronectina auxilia estas células a manter seu contato com os componentes fibrosos e amorfos da matriz.

Histofisiologia da Cartilagem Hialina

A superfície lisa da cartilagem hialina e sua capacidade de resistir a forças de compressão e tensão são essenciais para sua função nas superfícies articulares das articulações. Como a cartilagem é avascular, os nutrientes e o oxigênio precisam difundir-se através da água de hidratação presente na matriz. A ineficiência deste sistema limita a espessura da cartilagem. Há uma renovação constante dos proteoglicanos da cartilagem, que muda com a idade. Hormônios e vitaminas também influenciam o crescimento, o desenvolvimento e a função da cartilagem. Muitas destas substâncias também influenciam a formação e o crescimento do esqueleto ([Tabela 7-2](#)).

Tabela 7-2 Efeitos dos Hormônios e Vitaminas sobre a Cartilagem Hialina

Hormônio	Efeito
Tiroxina, testosterona e somatotrofina (através de fatores de crescimentos semelhantes à insulina)	Estimulam o crescimento da cartilagem e a formação da matriz
Cortisona, hidrocortisona e estradiol	Inibem o crescimento da cartilagem e a formação da matriz
Vitamina	Efeito
Hipovitaminose A	Reduz a espessura do disco epifisário
Hipervitaminose A	Acelera a ossificação dos discos epifisários
Hipovitaminose C	Inibe a síntese da matriz e deforma a arquitetura do disco epifisário, levando ao escorbuto
Ausência de vitamina D, resultando na deficiência de absorção de cálcio e fósforo	A proliferação dos condrócitos é normal, mas a matriz não se calcifica de modo adequado, resultando em raquitismo

CORRELAÇÕES CLÍNICAS

A cartilagem hialina degenera quando os condrócitos hipertrofiam e morrem, e a matriz começa a calcificar-se. Este processo é uma parte normal e integral da ossificação endocondral; entretanto, também é um processo natural do envelhecimento, resultando freqüentemente em uma diminuição da mobilidade e dor nas articulações.

Geralmente, a regeneração da cartilagem é ruim, exceto nas crianças. As células condrogênicas do pericôndrio penetram na lesão e formam uma nova cartilagem. Quando a lesão é grande, as células formam um tecido conjuntivo denso a fim de reparar a lesão.

Cartilagem Elástica

A cartilagem elástica se assemelha bastante à cartilagem hialina, exceto por possuir fibras elásticas na matriz e no pericôndrio.

A cartilagem elástica está presente no pavilhão auricular (orelha), nas tubas auditivas, e em peças de cartilagem da laringe (como a epiglote e as cartilagens cuneiformes). Devido à presença das fibras elásticas, a cartilagem elástica é um pouco mais amarelada e mais opaca do que a cartilagem hialina em estado fresco ([Tabela 7-1](#)).

Na maioria dos aspectos, a cartilagem elástica é idêntica à cartilagem hialina e, com frequência, encontra-se associada a esta. A camada fibrosa externa do pericôndrio é rica em fibras elásticas. A matriz da cartilagem elástica possui abundantes fibras elásticas, de delicadas a grosseiras, ramificadas, interpostas entre feixes de fibrilas de colágeno do tipo II, que lhes dá uma flexibilidade muito maior do que a cartilagem hialina ([Fig. 7-3](#)). Os condrócitos da cartilagem elástica são mais abundantes e maiores do que os da cartilagem hialina. A matriz não é tão abundante quanto a da cartilagem hialina, e os feixes de fibras elásticas da matriz territorial são maiores e mais grosseiros do que os da matriz interterritorial.

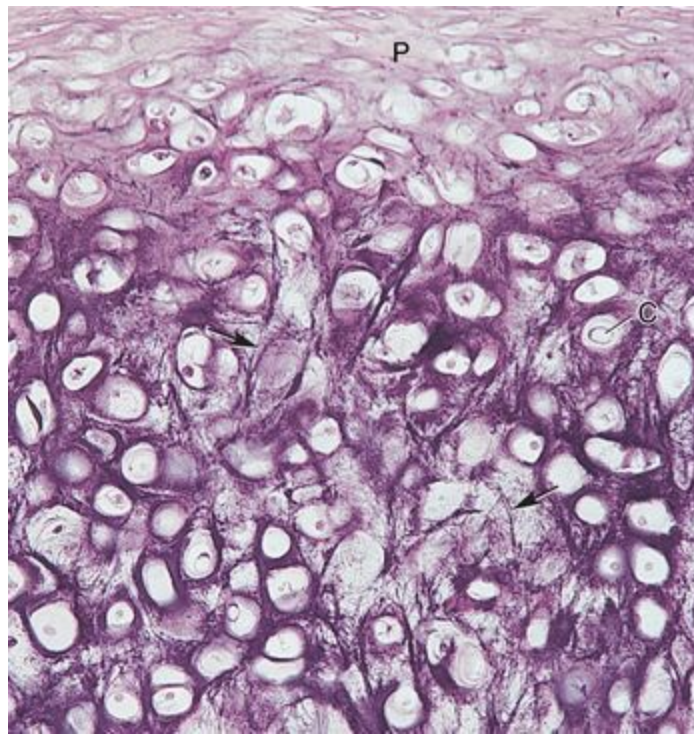


Figura 7-3 Fotomicrografia de uma peça de cartilagem elástica (132×). Observe o pericôndrio (P) e os condrócitos (C) dentro de suas lacunas (retraídos das paredes por causa do processamento), algumas das quais contêm mais de uma célula, uma evidência do crescimento intersticial. Fibras elásticas (*setas*) estão dispersas por todo o corte.

Fibrocartilagem

Ao contrário da cartilagem hialina e da cartilagem elástica, a fibrocartilagem não possui pericôndrio e sua matriz possui colágeno do tipo I.

A fibrocartilagem está presente nos discos intervertebrais, na sínfise púbica, nos meniscos da articulação do joelho, no disco articular da articulação temporomandibular (ATM) e em locais de inserção de tendões e ligamentos a ossos. Ela está associada à cartilagem hialina e ao tecido conjuntivo denso, ao qual se assemelha. Ao contrário dos outros dois tipos de cartilagem, a fibrocartilagem não possui pericôndrio. Ela possui uma quantidade escassa de substância fundamental (rica em condroitino-sulfato e dermatan-sulfato) e feixes de fibras de colágeno do tipo I, que se coram de modo acidófilo ([Fig. 7-4](#)). Os condrócitos estão frequentemente alinhados em fileiras paralelas alternadas com feixes espessos e grosseiros de colágeno, que se dispõem paralelamente às forças de tração a que este tecido está submetido ([Tabela 7-1](#)).

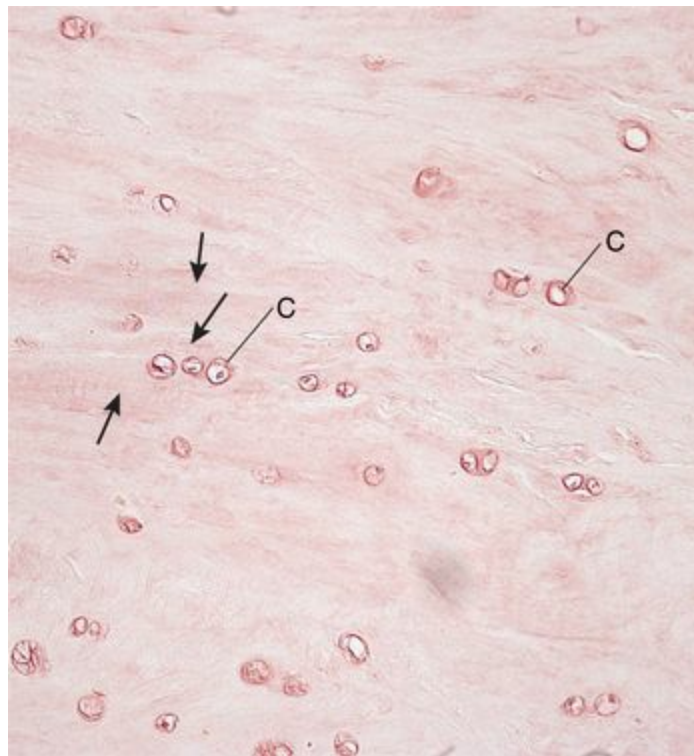


Figura 7-4 Fotomicrografia de uma peça de fibrocartilagem (132×). Note o alinhamento dos condrócitos (C) em fileiras entremeadas com feixes espessos de fibras de colágeno (*setas*).

Geralmente os condrócitos da fibrocartilagem originam-se de fibroblastos que começam a produzir proteoglicanos. Do mesmo modo que a substância fundamental envolve os fibroblastos, estas células tornam-se presas dentro de sua própria matriz e se diferenciam em condrócitos.

Os discos intervertebrais representam um exemplo da organização da fibrocartilagem. Eles estão interpostos entre as coberturas de cartilagem hialina da superfície articular de vértebras sucessivas. Cada disco contém um centro gelatinoso, denominado **núcleo pulposo**, composto por células derivadas da notocorda e imersas dentro da matriz rica em ácido hialurônico. Estas células

desaparecem por volta do 20º ano de vida. Grande parte do núcleo pulposo está circundada pelo anel fibroso, uma estrutura circular formada por camadas de fibrocartilagem cujas fibras de colágeno tipo I correm verticalmente entre as cartilagens hialinas das duas vértebras. As fibras de lamelas adjacentes têm uma orientação oblíqua entre si, dando sustentação ao núcleo pulposo gelatinoso. O anel fibroso dá resistência contra forças de tração, enquanto o núcleo pulposo resiste a forças de compressão.

CORRELAÇÕES CLÍNICAS

A ruptura de um disco intervertebral significa uma dilaceração ou rompimento das lâminas do anel fibroso através do qual o núcleo pulposo de consistência gelatinosa faz extrusão. Esta condição ocorre com maior frequência nas porções posteriores dos discos intervertebrais, particularmente na região lombar do dorso, onde o disco pode se deslocar ou escorregar. A “hérnia de disco” causa uma dor severa e intensa na região inferior do dorso e nas extremidades porque o deslocamento do disco comprime os nervos espinais inferiores.

TECIDO ÓSSEO

O tecido ósseo é um tecido conjuntivo especializado cuja matriz extracelular é calcificada, aprisionando as células que a secretam.

Apesar de o tecido ósseo ser um dos tecidos mais duros do corpo, ele é um tecido dinâmico que muda constantemente sua forma em relação ao tipo de estresse mecânico sofrido por ele. Por exemplo, pressões aplicadas sobre o tecido ósseo levam à reabsorção de sua matriz, enquanto tensões aplicadas sobre ele levam ao desenvolvimento de um novo tecido ósseo. Considerando estes fatos, o ortodontista é capaz de remodelar o tecido ósseo das arcadas dentárias pela movimentação e alinhamento dos dentes para corrigir a má-oclusão, possibilitando, deste modo, um sorriso mais natural e agradável ao paciente.

O tecido ósseo é o arcabouço estrutural primário de sustentação e proteção dos órgãos do corpo, incluindo o cérebro, a medula espinhal e as estruturas localizadas no interior da cavidade torácica, como os pulmões e o coração. Os ossos também servem como alavancas para os músculos esqueléticos fixados a eles, multiplicando, desta maneira, a força destes músculos para realizar o movimento. O tecido ósseo é um reservatório de vários minerais do corpo; por exemplo, ele armazena cerca de 99% do cálcio do corpo. Os ossos contêm uma cavidade central, a **cavidade medular**, que hospeda a **medula óssea**, um órgão hematopoiético.

Com exceção das articulações sinoviais, a superfície externa dos ossos é recoberta pelo **periósteo**, que consiste em uma camada externa de tecido conjuntivo fibroso denso modelado e uma camada celular interna contendo células osteoprogenitoras (osteogênicas). A cavidade central do osso é recoberta pelo **endósteo**, um tecido conjuntivo especializado, delgado, composto por uma monocamada de **células osteoprogenitoras e osteoblastos**.

O tecido ósseo é composto por células que estão contidas dentro de uma matriz extracelular que se tornou calcificada. A matriz calcificada é composta por fibras e substância fundamental. As fibras que constituem o tecido ósseo são, basicamente, de colágeno do tipo I. A substância fundamental é rica em proteoglicanos com cadeias laterais de condroitinosulfato e queratan-sulfato. Além disso, estão presentes glicoproteínas, como a osteonectina, osteocalcina, osteopontina e sialoproteína óssea.

As células do tecido ósseo incluem **células osteoprogenitoras**, as quais se diferenciam em **osteoblastos**. Os osteoblastos são responsáveis pela secreção da porção orgânica da matriz óssea. Quando estas células ficam envolvidas pela matriz, elas se tornam quiescentes e são denominadas osteócitos. Os espaços ocupados pelos osteócitos são denominados lacunas (Fig. 7-5). Os osteoclastos, células gigantes multinucleadas originadas da fusão de precursores advindos da medula óssea, são responsáveis pela reabsorção e remodelação do tecido ósseo.

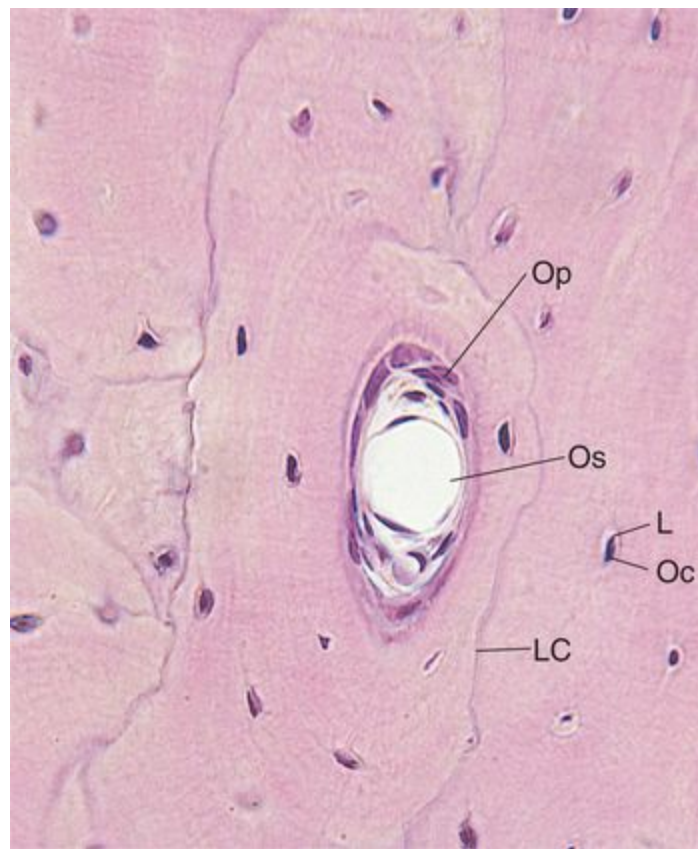


Figura 7-5 Fotomicrografia de tecido ósseo compacto descalcificado (540×). Osteócitos (Oc) podem ser observados dentro das lacunas (L). Note também o ósteon (Os), as células osteoprogenitoras (Op) e as linhas cimentantes (LC).

Como o tecido ósseo é um tecido muito duro devido à mineralização de sua matriz, dois métodos são empregados para prepará-lo para estudo. **Cortes descalcificados** podem ser preparados pela descalcificação de um osso em solução ácida para remover os sais de cálcio da matriz. O tecido pode, em seguida, ser incluído, seccionado e corado rotineiramente para estudo. **Cortes por desgaste** são preparados serrando o osso em fatias finas, seguido pela raspagem progressiva destes cortes com abrasivos entre placas de vidro. O corte é montado quando está suficientemente delgado para estudo ao microscópio óptico.

Cada sistema tem desvantagens. Nos cortes descalcificados, os osteócitos são distorcidos pelo banho no ácido descalcificador; nos cortes por desgaste, as células são destruídas, e as lacunas e os canalículos ficam preenchidos com restos de osso.

Matriz Óssea

A matriz óssea tem constituintes inorgânicos e orgânicos.

Componente Inorgânico

Os constituintes inorgânicos da matriz óssea são cristais de hidroxiapatita de cálcio, compostos principalmente por cálcio e fósforo.

A porção inorgânica da matriz óssea, que constitui cerca de 65% de seu peso seco, é composta principalmente por cálcio e fósforo, juntamente com outros componentes, incluindo bicarbonato, citrato, magnésio, sódio e potássio. O cálcio e o fósforo existem basicamente sob a forma de **cristais de hidroxiapatita** $[\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2]$, mas o fosfato de cálcio também está presente sob uma forma amorfa. Os cristais de hidroxiapatita (40 nm de comprimento por 25 nm de largura e 1,5 a 3 nm de espessura) estão dispostos de um modo ordenado ao longo das fibras de colágeno do tipo I; eles estão depositados ao longo das regiões lacunares das fibrilas colágenas, mas também estão presentes ao longo das regiões de sobreposição. A superfície livre dos cristais está envolta por substância fundamental amorfa. Os íons da superfície dos cristais atraem H_2O e formam uma **capa de hidratação**, que permite trocas de íons com o fluido extracelular.

O tecido ósseo é uma das estruturas mais duras e resistentes do corpo. Sua dureza e força são causadas pela associação dos cristais de hidroxiapatita com o colágeno. Quando um osso é descalcificado (*i. e.*, todo o mineral é removido do osso), ele ainda mantém sua forma original, mas se torna tão flexível que pode ser dobrado como um pedaço de borracha dura. Se o componente orgânico é extraído do osso, o esqueleto mineralizado ainda mantém sua forma original, mas se torna extremamente quebradiço e pode ser fraturado com facilidade.

Componente Orgânico

O componente orgânico predominante do tecido ósseo é o colágeno do tipo I.

O componente orgânico da matriz óssea, que constitui aproximadamente 35% do peso seco do osso, inclui fibras que são quase exclusivamente constituídas por colágeno do tipo I.

O **colágeno**, a maior parte do qual é do tipo I, constitui de 80% a 90% do componente orgânico da matriz óssea. Ele é formado por grandes fibrilas (50 a 70 nm de diâmetro) que possuem uma típica periodicidade de 67 nm. O colágeno do tipo I do tecido ósseo é muito rico em ligações cruzadas, que impedem sua extração com facilidade.

O fato de a matriz óssea corar-se com a técnica do PAS e mostrar uma discreta metacromasia indica a presença de glicosaminoglicanos sulfatados, a saber, condroitina-sulfato e queratan-sulfato. Estes glicosaminoglicanos formam pequenas moléculas de proteoglicanos com curtos eixos protéicos, aos quais os glicosaminoglicanos estão ligados de modo covalente. Os proteoglicanos estão ligados de modo não-covalente ao ácido hialurônico, através de proteínas de ligação, formando **agregados de agrecanos** muito grandes. Entretanto, a abundância de colágeno do tipo I faz com que a matriz seja acidófila.

Várias glicoproteínas também estão presentes na matriz óssea. Elas parecem estar restritas ao tecido ósseo e incluem a **osteocalcina**, que se liga à hidroxiapatita, e a **osteopontina**, que também se liga à hidroxiapatita, mas tem locais de ligação adicionais para outros componentes, assim como para integrinas presentes nos osteoblastos e osteoclastos. A vitamina D estimula a síntese destas glicoproteínas. A **sialoproteína** óssea, outra proteína da matriz, tem locais de ligação para componentes da matriz e para integrinas de osteoblastos e osteócitos, o que sugere sua participação na adesão destas células à matriz óssea.

Células do Tecido Ósseo

As células do tecido ósseo são as células osteoprogenitoras, os osteoblastos, os osteócitos e os osteoclastos.

Células Osteoprogenitoras

As células osteoprogenitoras originam-se de células mesenquimais embrionárias e mantêm sua capacidade de passar por mitoses.

As células osteoprogenitoras localizam-se na camada celular interna do periósteo, revestindo os canais de Havers, e no endósteo (Fig. 7-5). Estas células, derivadas do mesênquima embrionário, permanecem no mesmo lugar durante toda a vida, podem passar por divisões mitóticas e têm o potencial de se diferenciar em osteoblastos. Além disso, em certas condições de baixa tensão de oxigênio, estas células podem diferenciar-se em células condrogênicas. As células osteoprogenitoras são fusiformes e têm um núcleo oval pouco corado; seu citoplasma escasso e fracamente corado apresenta um REG escasso e um aparelho de Golgi pouco desenvolvido, mas abundância de ribossomas livres. Estas células são mais ativas durante o período de crescimento ósseo intenso.

Osteoblastos

Os osteoblastos sintetizam não somente a porção orgânica da matriz óssea, mas também possuem receptores para o hormônio das paratireóides.

Os osteoblastos são derivados das células osteoprogenitoras e se desenvolvem sob a influência da **família de proteínas morfogenéticas ósseas (BMP)** e do **fator de crescimento transformante β (TGF- β)**. Os osteoblastos são responsáveis pela síntese dos componentes orgânicos protéicos e glicídicos da matriz óssea, incluindo o colágeno do tipo I, proteoglicanos e glicoproteínas. Adicionalmente, produzem **RANKL** (receptor de ativação do fator nuclear kappa B), **osteocalcina** (para a mineralização óssea), **osteopontina** (para a formação da zona de vedação entre os osteoclastos e o compartimento subosteoclástico), **osteonectina** (relacionada à mineralização óssea), **sialoproteína óssea** (para ligação de osteoblastos à matriz extracelular) e o fator estimulante de colônia de macrófagos (**M-CSF**) (discutido adiante). Os osteoblastos localizam-se na superfície do tecido ósseo numa disposição semelhante a uma camada de células de formato cúbico a colunar ([Fig. 7-6](#)). Quando estão secretando matriz ativamente, eles exibem um citoplasma basófilo.

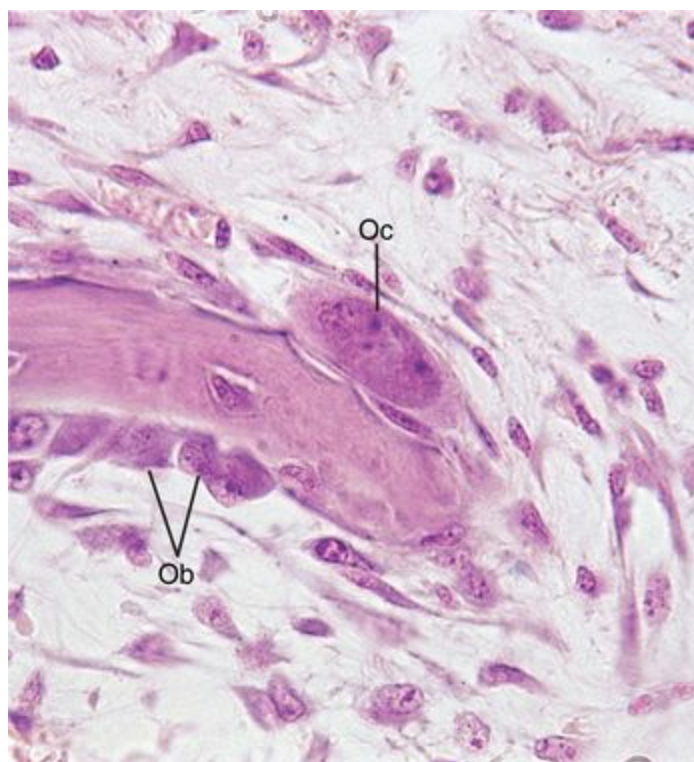


Figura 7-6 Fotomicrografia de uma área de ossificação intramembranosa (540 \times). Osteoblastos (Ob) revestem a espícula óssea e estão secretando osteóide sobre o tecido ósseo. Osteoclastos (Oc) podem ser observados ocupando as lacunas de Howship.

As organelas dos osteoblastos são polarizadas de modo que o núcleo fique distante da região com atividade secretora, a qual abriga grânulos de secreção, que se acredita conter precursores da matriz. O conteúdo destas vesículas cora-se em rosa com o PAS.

As eletromicrografias mostram um abundante REG, assim como um aparelho de Golgi bem

desenvolvido (**Fig. 7-7A**) e numerosas vesículas de secreção contendo material floculento, que é responsável pela coloração rosada com o PAS dos vacúolos observados à microscopia óptica. Os osteoblastos estendem curtos prolongamentos que entram em contato com os osteoblastos vizinhos, assim como prolongamentos longos que estabelecem contato com os prolongamentos dos osteócitos. Apesar de estes prolongamentos formarem **junções comunicantes** uns com os outros, o número de junções comunicantes entre osteoblastos é muito menor do que o existente entre os osteócitos.

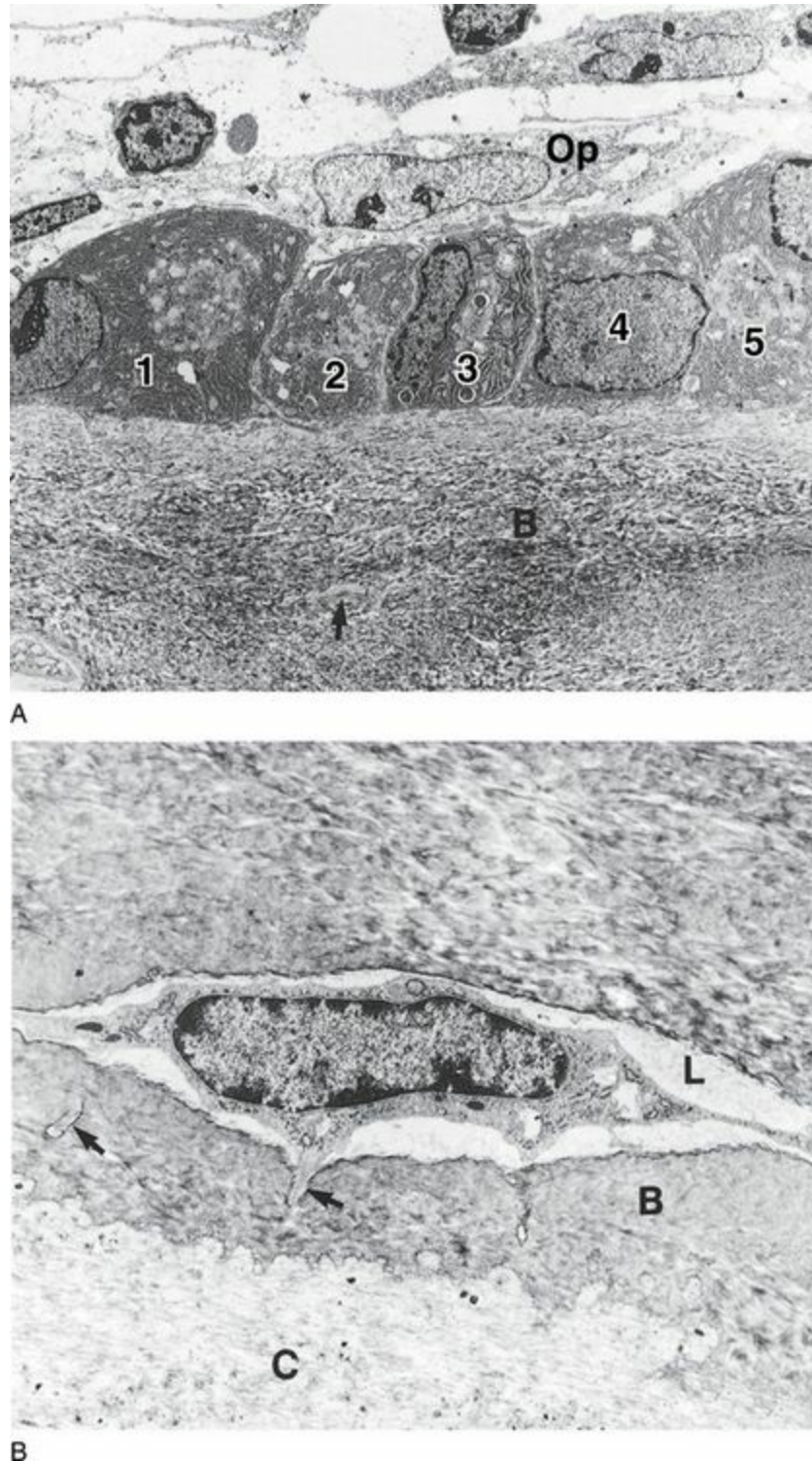


Figura 7-7 Eletromicrografias de células formadoras de tecido ósseo. A, Cinco osteoblastos (numerados de 1 a 5) alinhados sobre a superfície do tecido ósseo (B) apresentam uma abundante quantidade de retículo endoplasmático granular. Observe o prolongamento de um osteócito em um

canalículo (*seta*). A célula com núcleo alongado, que aparece acima dos osteoblastos é uma célula osteoprogenitora (Op) (2.500×). B, Note o osteócito em sua lacuna (L) com seus prolongamentos se estendendo pelos canalículos (*setas*) (1.000×). B, tecido ósseo; C, cartilagem.

(De Marks SC Jr, Popoff SN: Bone cell biology: The regulation of development, structure, and function in the skeleton. Am J Anat 183:1-44, 1988.)

CORRELAÇÕES CLÍNICAS

As membranas plasmáticas dos osteoblastos são ricas na enzima **fosfatase alcalina**. Durante a formação ativa de tecido ósseo, estas células secretam altos níveis de fosfatase alcalina, elevando os níveis desta enzima no sangue. Assim, o clínico pode acompanhar a formação de tecido ósseo medindo o nível da fosfatase alcalina no sangue.

À medida que os osteoblastos realizam a exocitose de seus produtos de secreção, cada célula fica envolvida pela matriz óssea que ela acabou de produzir; quando isso ocorre, a célula aprisionada passa a ser denominada osteócito, e o espaço por ele ocupado é denominado **lacuna**. A maior parte da matriz óssea torna-se calcificada; entretanto, osteoblastos, assim como osteócitos, estão sempre separados da substância calcificada por uma delgada camada não-calcificada denominada **osteóide** (matriz óssea não-mineralizada).

Quando os osteoblastos da superfície deixam de produzir matriz, eles reverterem para um estado de quiescência e são denominados **células do revestimento ósseo**. Apesar de estas células parecerem semelhantes às células osteoprogenitoras, muito provavelmente elas são incapazes de se dividir; porém, com o estímulo adequado, elas podem ser reativadas para a forma secretante.

Osteoblastos possuem várias moléculas específicas em sua membrana plasmática, das quais as mais significativas são as integrinas e os **receptores para o paratormônio** (hormônio das paratireóides). Quando tal hormônio se liga a estes receptores, ele estimula os osteoblastos a secretarem o **ligante da osteoprotegerina (OPGL)**, um fator que induz a diferenciação dos pré-osteoclastos em osteoclastos e isso aumenta a expressão do RANKL. Osteoblastos secretam ainda um **fator estimulante de osteoclastos**. Os osteoblastos também secretam enzimas responsáveis pela remoção da osteóide para que os osteoclastos possam entrar em contato com a superfície óssea mineralizada.

Osteócitos

Os osteócitos são células ósseas maduras derivadas de osteoblastos que ficaram aprisionadas dentro de suas lacunas.

Os osteócitos são células ósseas maduras, derivadas dos osteoblastos, residentes em **lacunas** dentro da matriz óssea calcificada (Figs. 7-5 e 7-7B). Existem de 20.000 a 30.000 osteócitos por mm^3 de tecido ósseo. Irradiando-se em todas as direções a partir das lacunas, estão estreitos espaços, semelhantes a túneis (**canalículos**), os quais abrigam os prolongamentos citoplasmáticos dos osteócitos. Estes prolongamentos entram em contato com prolongamentos semelhantes de osteócitos vizinhos, estabelecendo **junções comunicantes** através das quais íons e pequenas moléculas podem movimentar-se entre as células. Os canalículos também contêm fluido extracelular que transporta nutrientes e metabólitos, nutrindo os osteócitos.

Os osteócitos se adaptam ao formato de suas lacunas. Seu núcleo é achatado e seu citoplasma é pobre em organelas, apresentando um escasso REG e aparelho de Golgi muito reduzido. Apesar de os osteócitos parecerem células inativas, eles secretam substâncias necessárias para a manutenção do tecido ósseo. Estas células também foram implicadas na **mecanotransdução**, na qual elas respondem a estímulos que exercem tensão sobre o tecido ósseo liberando monofosfato cíclico de adenosina (AMPc), osteocalcina e fator de crescimento semelhante à insulina. A liberação destes fatores facilita o recrutamento de pré-osteoblastos para auxiliar na remodelação do esqueleto (acrescentando mais tecido ósseo) não somente durante o crescimento e desenvolvimento, mas também durante a redistribuição de longo termo das forças que agem sobre o esqueleto. Um exemplo desta remodelação é evidente quando são comparados os esqueletos do homem e da mulher, nos quais os pontos de fixação musculares do esqueleto dos homens são mais bem definidos do que os do esqueleto das mulheres.

O espaço entre a membrana plasmática do osteócito e as paredes das lacunas e dos canalículos, denominado **espaço periosteocítico**, é ocupado por fluido extracelular. Considerando-se a extensa rede de canalículos e o número total de osteócitos presentes no esqueleto de uma pessoa comum, foi calculado que o volume do espaço periosteocítico e a área da superfície das paredes chegam a espantosos 1,3 L e até 5.000 m^2 , respectivamente. Foi sugerido que o 1,3 L de líquido extracelular que ocupa o espaço periosteocítico está exposto a até 20 g de cálcio permutável que podem ser reabsorvidos a partir das paredes destes espaços. O cálcio reabsorvido ganha acesso à corrente sanguínea e garante a manutenção de níveis adequados de cálcio no sangue.

Osteoclastos

Os osteoclastos são células multinucleadas derivadas de progenitores da linhagem dos macrófagos e desempenham um papel na reabsorção óssea.

O precursor dos osteoclastos origina-se da medula óssea. Os osteoclastos têm receptores para o fator estimulante de osteoclastos, fator estimulador de colônias 1, osteoprotegerina (OPG) e calcitonina, entre outros. Os osteoclastos são responsáveis pela reabsorção óssea, e após terminarem de fazê-la, provavelmente estas células sofrem apoptose.

Morfologia dos Osteoclastos

Os osteoclastos são grandes células móveis e multinucleadas, com 150 µm de diâmetro; eles contêm até 50 núcleos e têm um citoplasma acidófilo (Fig. 7-6). Anteriormente, acreditava-se que os osteoclastos originavam-se da fusão de muitos monócitos provenientes do sangue, contudo as evidências mais recentes mostram que eles possuem um precursor na medula óssea em comum com os monócitos, com isso fazendo parte do chamado de **sistema mononuclear fagocitário**. Essas células precursoras são estimuladas pelo fator estimulante de colônia de macrófagos para entrarem em mitose. Em presença de tecido ósseo, estes precursores de osteoclastos fundem-se e produzem osteoclastos multinucleados.

Os osteoblastos secretam três moléculas de sinalização que regulam a diferenciação dos osteoclastos. A primeira delas, o **fator estimulante de colônia de macrófagos (M-CSF)**, liga-se a um receptor no macrófago, induzindo-o a se tornar um precursor de osteoclasto em proliferação, e isto induz a expressão do receptor para ativação do fator nuclear kappa B (**RANK**) nessa célula. Outra molécula sinalizadora do osteoblasto, o RANKL (ligante do RANK), se liga ao RANK dos precursores de osteoclastos, induzindo-os a se fundir uns aos outros e formar osteoclastos multinucleados, ativando-os e aumentando a reabsorção do tecido ósseo. A terceira molécula de sinalização, a **osteoprotegerina (OPG)**, um membro da família do **receptor do fator de necrose tumoral (TNFR)**, pode servir como uma isca por sua interação com o RANKL, impedindo, desta maneira, que ele forme uma ligação com o macrófago via RANK e, conseqüentemente, inibindo a formação dos osteoclastos. Assim, RANKL, RANK e OPG regulam o metabolismo ósseo e a atividade osteoclástica. A OPG é produzida não somente pelos osteoblastos, mas também por células de muitos outros tecidos, incluindo as do sistema cardiovascular, pulmões, rins, intestinos, assim como as células hematopoéticas e do sistema imunológico. Por essa razão, não é surpreendente que sua expressão seja modulada por diferentes meios através de citocinas, peptídeos, hormônios, drogas e assim por diante. No tecido ósseo, a OPG não somente inibe a diferenciação das células precursoras em osteoclastos, mas também suprime a capacidade de reabsorção da matriz óssea pelos osteoclastos. Além disso, forças de tensão no tecido ósseo estimulam a síntese de OPG e de RNAm.

Os osteoclastos ocupam depressões rasas denominadas **lacunas de Howship**, que identificam regiões de reabsorção óssea. Um osteoclasto ativo em reabsorção óssea pode ser dividido em quatro regiões morfológicamente distintas:

A **zona basal**, localizada mais distante da lacuna de Howship, contém a maior parte das organelas, incluindo os múltiplos núcleos e seus aparelhos de Golgi associados e centríolos. Mitocôndrias, REG e polissomas estão distribuídos por toda a célula, mas são mais numerosos perto da borda pregueada.

A **borda pregueada** é a parte da célula diretamente envolvida na reabsorção de matriz óssea. Seus prolongamentos digitiformes são ativos e dinâmicos, mudando continuamente de formato ao se projetarem no compartimento de reabsorção, denominado **compartimento subosteoclástico**. A face citoplasmática da membrana plasmática da borda pregueada mostra uma capa semelhante a cerdas com espaçamento regular, que aumenta a espessura da membrana plasmática desta região.

A **zona clara** é a região da célula que se dispõe imediatamente ao redor da periferia da borda pregueada. Ela não tem organelas, mas contém muitos filamentos de actina, que formam um **anel de actina** e parece funcionar ajudando as integrinas da membrana plasmática da zona clara a manter contato com a periferia óssea da lacuna de Howship. Realmente, a membrana plasmática desta região está tão intimamente aplicada ao tecido ósseo que forma uma **zona de vedação** do compartimento subosteoclástico. Desta maneira, a zona clara isola o compartimento subosteoclástico da região circundante, estabelecendo um microambiente cujo conteúdo pode ser modulado pelas atividades celulares. Para que o osteoclasto seja capaz de reabsorver tecido ósseo, primeiramente o anel de actina deve ser formado, e sua formação é facilitada pelo **OPGL**. Em seguida, a borda pregueada é formada, cujos prolongamentos digitiformes aumentam a área de superfície da membrana plasmática na região de reabsorção óssea, facilitando o processo de reabsorção.

A **zona vesicular** do osteoclasto é constituída por numerosas vesículas de endocitose e de exocitose que transportam enzimas lisossômicas e metaloproteinases para o compartimento subosteoclástico e os produtos da degradação óssea para dentro da célula ([Fig. 7-8](#)). A zona vesicular fica entre a zona basal e a borda pregueada.

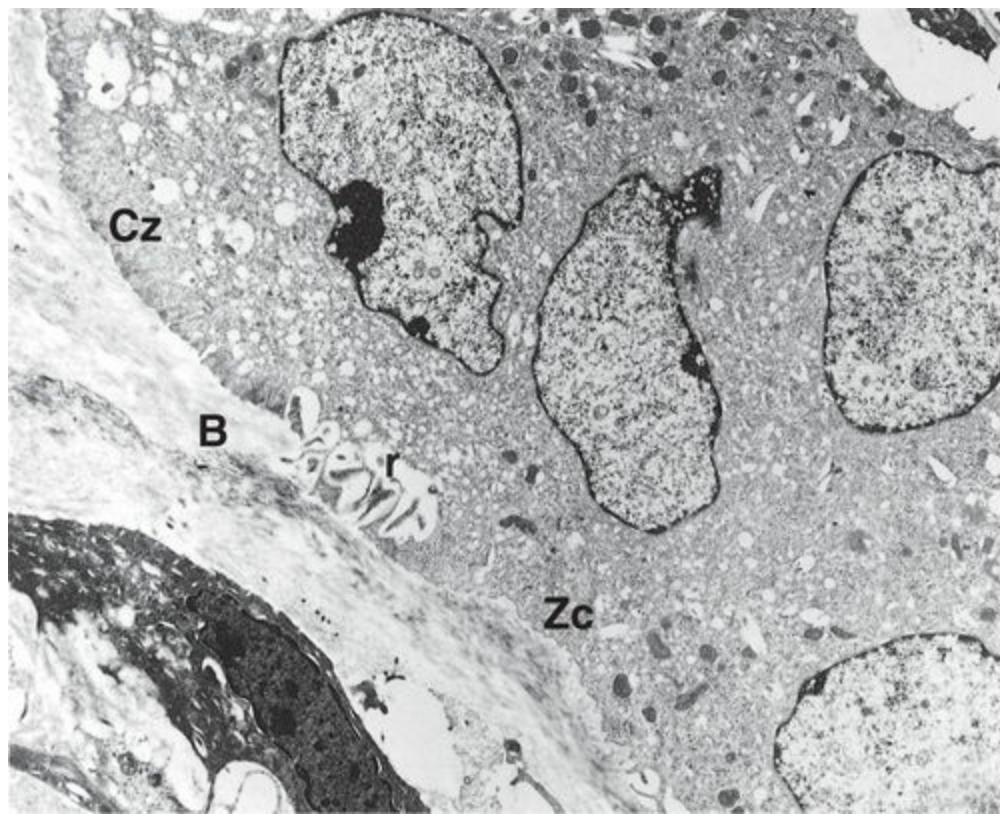


Figura 7-8 Eletromicrografia de um osteoclasto. Observe a zona clara (Zc) em ambos os lados da borda pregueada (B) desta célula multinucleada.

(De Marks SC Jr, Walter DG: The hematogenous origin of osteoclasts. Experimental evidence from osteopetrotic [microphthalmic] mice treated with spleen cells from beige mouse donors. Am J Anat 161:1-10, 1981.)

Mecanismo de Reabsorção Óssea

Dentro dos osteoclastos, a enzima anidrase carbônica catalisa a formação intracelular de ácido carbônico (H_2CO_3) a partir de dióxido de carbono e água. Dentro da célula, o ácido carbônico se dissocia em íons H^+ e íons bicarbonato, HCO_3^- . Os íons bicarbonato, acompanhados por íons Na^+ , cruzam a membrana plasmática da borda pregueada e penetram em capilares próximos. Bombas de prótons da membrana plasmática da borda pregueada dos osteoclastos transportam ativamente íons H^+ para o compartimento subosteoclástico, reduzindo o pH do microambiente (íons Cl^- acompanham passivamente). O componente inorgânico da matriz é dissolvido quando o ambiente torna-se ácido, ou seja, ocorre dissolução dos cristais de hidroxiapatita; os minerais liberados vão para o citoplasma do osteoclasto, de onde seguem para os capilares mais próximos.

CORRELAÇÕES CLÍNICAS

A **osteopetrose**, que não deve ser confundida com a osteoporose, é uma doença genética onde os osteoclastos não possuem a borda pregueada. Conseqüentemente, estes osteoclastos não podem reabsorver o tecido ósseo e as pessoas com osteopetrose demonstram um aumento da densidade óssea. Indivíduos que sofrem desta doença podem apresentar anemia resultante da diminuição do espaço medular, assim como cegueira, surdez e o envolvimento de nervos cranianos devido à compressão dos nervos como consequência do estreitamento dos forâmes.

Hidrolases lisossômicas e metaloproteínases, como a **colagenase** e a **gelatinase**, são secretadas pelos osteoclastos dentro do compartimento subosteoclástico a fim de degradar os componentes orgânicos da matriz óssea descalcificada. Os produtos da degradação são endocitados pelos osteoclastos e subseqüentemente degradados ainda mais em aminoácidos, monossacarídeos e dissacarídeos, que são liberados nos capilares mais próximos (Fig. 7-9).

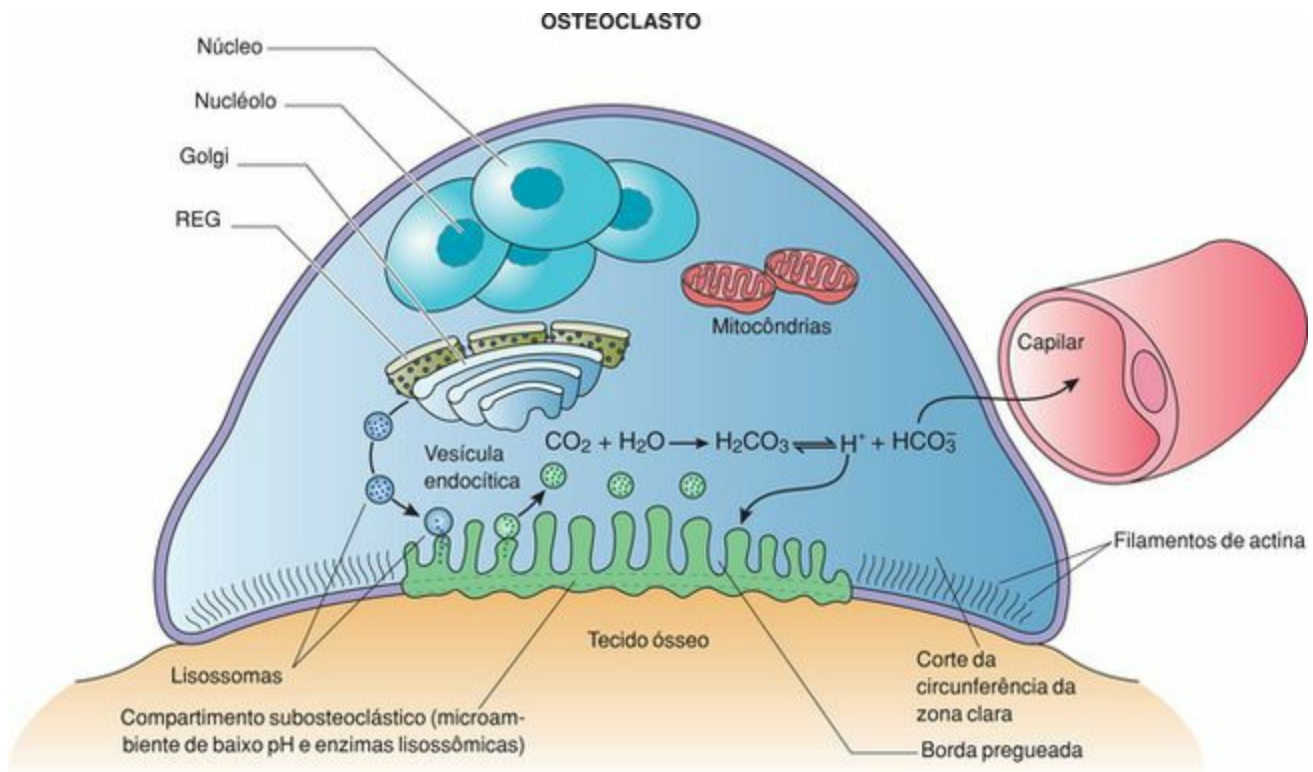


Figura 7-9 Atividade osteoclástica. REG, retículo endoplasmático granular.

(De Gartner LP, Hiatt JL, Strum JM: *Cell Biology and Histology [Board Review Series]*. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 1998, p 100.)

Controle Hormonal da Reabsorção Óssea

A atividade de reabsorção óssea dos osteoclastos é regulada por dois hormônios, o paratormônio e a calcitonina, produzidos pelas paratireóides e pela tireóide, respectivamente.

Estrutura dos Ossos

Os ossos são classificados de acordo com sua forma anatômica: longos, curtos, chatos, irregulares e sesamóides.

Os ossos são classificados de acordo com seu formato:

Ossos longos possuem uma haste (diáfise) situada entre duas extremidades dilatadas (epífises) (p. ex., a tíbia).

Ossos curtos apresentam aproximadamente a mesma largura e o mesmo comprimento (p. ex., os ossos carpais da mão).

Ossos chatos são achatados, delgados e semelhantes a uma placa (p. ex., ossos que formam a caixa craniana).

Ossos irregulares têm um formato irregular que não pode ser incluído em nenhuma das outras classes (p. ex., os ossos esfenóide e etmóide do crânio).

Ossos sesamóides desenvolvem-se dentro de tendões, onde aumentam a capacidade mecânica do músculo (p. ex., a patela) através de uma articulação.

Observação Macroscópica do Osso

A observação macroscópica da diáfise do fêmur (um osso longo) cortado longitudinalmente mostra dois tipos diferentes de estrutura óssea. O tecido ósseo muito denso da superfície externa é o **tecido ósseo compacto**, enquanto a porção porosa que reveste a cavidade medular é o **tecido ósseo esponjoso** ou **trabecular** (Fig. 7-10). Uma observação mais detalhada do tecido ósseo esponjoso mostra **trabéculas ósseas** ramificadas e **espículas** projetando-se da superfície interna do tecido ósseo compacto para a cavidade medular. Não há sistemas de Havers no tecido ósseo esponjoso, mas há arranjos regulares de lamelas. Estas contêm lacunas abrigando osteócitos, que são nutridos por difusão das cavidades medulares por entre as trabéculas; estas cavidades estão preenchidas por medula óssea.

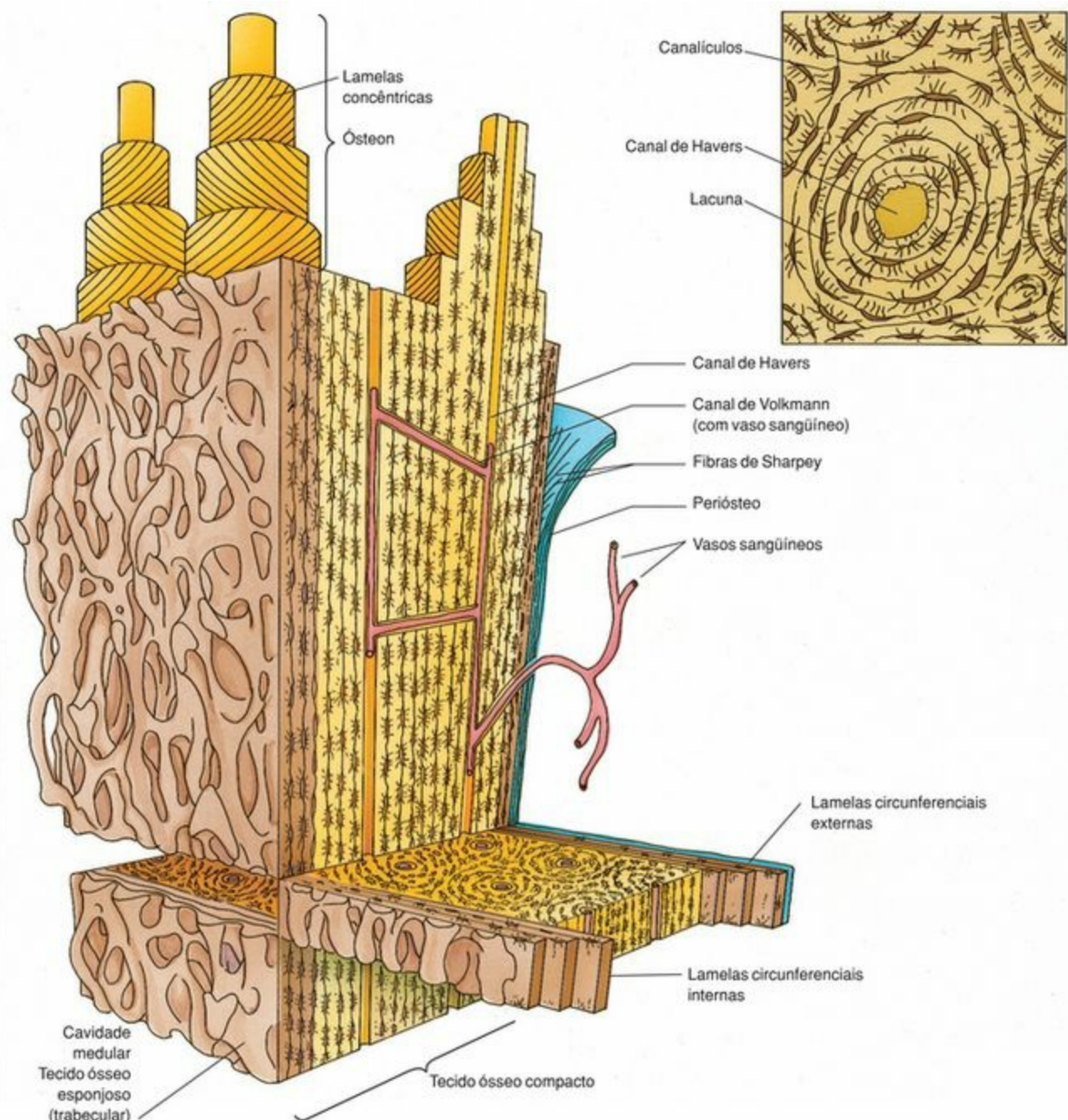


Figura 7-10 Desenho esquemático de uma área da diáfise de um osso, ilustrando tecido ósseo cortical compacto, osteons, lamelas, canais de Volkmann, canais de Havers, lacunas, canaliculos e

tecido ósseo esponjoso.

A medula óssea existe sob duas formas: a **medula óssea vermelha**, na qual se formam os elementos figurados do sangue, e a **medula óssea amarela**, constituída principalmente por tecido adiposo unilocular e pouca quantidade de elementos figurados do sangue em formação.

A haste cilíndrica de um osso longo é denominada **diáfise**, e as extremidades articulares são denominadas **epífises**. Em uma pessoa que ainda se encontra em crescimento, a diáfise é separada das epífises pelos **discos epifisários** de cartilagem hialina. A extremidade articular do osso é dilatada e esculpida de modo a se articular com sua contraparte óssea da articulação. A superfície da extremidade articular é coberta por uma delgada camada de tecido ósseo compacto, sobrejacente ao osso esponjoso. Em cima desta camada fica a cartilagem hialina articular, altamente polida, que reduz a fricção ao movimentar-se contra a cartilagem articular da contraparte óssea da articulação. A área de transição entre o disco epifisário e a diáfise é denominada **metáfise**, onde ficam localizadas colunas de tecido ósseo esponjoso. O disco epifisário e a metáfise são responsáveis pelo crescimento do osso em comprimento.

A diáfise é coberta por um **periósteo**, exceto nos locais onde os tendões e músculos se inserem no osso. Não Há periósteo nas superfícies ósseas cobertas pela cartilagem articular. O periósteo também está ausente nos ossos sesamóides (p. ex., patela), que se formam dentro dos tendões e atuam no aumento das forças mecânicas através de uma articulação. O periósteo é um tecido conjuntivo denso não-modelado, rico em fibras colágenas e não-mineralizado que cobre a superfície externa do osso e nele se insere por meio das **fibras de Sharpey** (Fig. 7-10). O periósteo é composto por duas camadas. A **camada fibrosa externa** ajuda a distribuir o suprimento vascular e nervoso para o osso, enquanto a **camada celular interna** possui células osteoprogenitoras e osteoblastos.

Os ossos chatos do crânio formam-se de maneira diferente da maioria dos ossos longos do corpo. As superfícies interna e externa da abóbada craniana (**calvária** ou **calota craniana**) possui duas camadas relativamente espessas de tecido ósseo compacto denominadas **tábuas corticais interna e externa**, que envolvem o tecido ósseo esponjoso (**díploe**) situado entre ambas. A tábua cortical externa possui um periósteo, denominado **pericrânio**, enquanto que a tábua cortical interna é revestida pela **dura-máter**, que funciona como o periósteo para a tábua cortical interna e como cobertura protetora para o encéfalo.

Tipos de Tecido Ósseo com Base em Observações Microscópicas

Microscopicamente, o tecido ósseo é classificado como tecido ósseo primário (imaturo) ou tecido ósseo secundário (maduro).

Observações microscópicas mostram dois tipos de tecido ósseo: o tecido ósseo primário, ou imaturo, ou ainda, tecido ósseo entrelaçado; e tecido ósseo secundário, ou maduro, ou lamelar.

O **tecido ósseo primário** é imaturo pelo fato de ser o primeiro tecido ósseo a se formar durante o desenvolvimento fetal e durante a reparação óssea. Ele é rico em osteócitos e em feixes irregulares de fibras colágenas, os quais mais tarde são substituídos e organizados de modo a constituir o tecido ósseo secundário, exceto em algumas áreas (p. ex., nas suturas da calvária, nos locais de inserção de tendões e nos alvéolos dentários). O teor mineral do tecido ósseo primário também é muito menor do que o do tecido ósseo secundário.

O **tecido ósseo secundário** é o tecido ósseo maduro composto por lamelas ósseas paralelas ou concêntricas, com 3 a 7 μm de espessura. Os osteócitos estão dispostos nas lacunas em intervalos regulares entre as lamelas ou, ocasionalmente, dentro das lamelas. Os **canalículos**, que abrigam os prolongamentos dos osteócitos, ligam lacunas vizinhas umas com as outras formando uma rede de canais intercomunicantes, que facilitam o fluxo de nutrientes, hormônios, íons e produtos do catabolismo dos e para os osteócitos. Além disso, dentro dos canalículos, os prolongamentos dos osteócitos estabelecem contatos com prolongamentos semelhantes de osteócitos vizinhos e formam junções comunicantes, permitindo a estas células se comunicarem umas com as outras.

Como a matriz do tecido ósseo secundário é mais calcificada, ela é mais forte do que a do tecido ósseo primário. Além disso, as fibras colágenas do tecido ósseo secundário estão dispostas paralelamente umas às outras dentro de cada lamela.

Sistemas de Lamelas do Tecido Ósseo Compacto

Existem quatro sistemas de lamelas no tecido ósseo compacto: lamelas circunferenciais externas, lamelas circunferenciais internas, ósteons e lamelas intersticiais.

O tecido ósseo compacto é composto por delgadas camadas de tecido ósseo, as **lamelas**, que se dispõem em sistemas lamelares que são especialmente evidentes nas diáfises dos ossos longos. Estes sistemas lamelares são as lamelas circunferenciais externas, lamelas circunferenciais internas, ósteons (sistema de Havers) e lamelas intersticiais.

LAMELAS CIRCUNFERENCIAIS INTERNAS E EXTERNAS

As **lamelas circunferenciais externas** ficam logo abaixo do periósteo, formam a região mais externa da diáfise e contêm porções mineralizadas das fibras de Sharpey, que ancoram o periósteo ao osso (Fig. 7-10). As **lamelas circunferenciais internas**, análogas, mas não tão desenvolvidas como as lamelas circunferenciais externas, envolvem completamente a cavidade medular. Trabéculas de tecido ósseo esponjoso projetam-se das lamelas circunferenciais internas para a cavidade medular, interrompendo o revestimento endosteal das lamelas circunferenciais internas.

SISTEMAS DE HAVERS (ÓSTEONS)

A maior parte do tecido ósseo compacto é composta por um grande número de **sistemas de Havers** (ou **ósteons**); cada sistema é composto por cilindros de lamelas dispostas concentricamente em torno de um espaço vascular denominado canal de Havers ou canal haversiano (Fig. 7-11; veja também a Fig. 7-10). Frequentemente, os ósteons bifurcam-se ao longo de seu considerável comprimento. Cada ósteon é delimitado por uma delgada **linha cimentante**, composta principalmente por substância fundamental calcificada e uma pequena quantidade de fibras colágenas (Fig. 7-5).

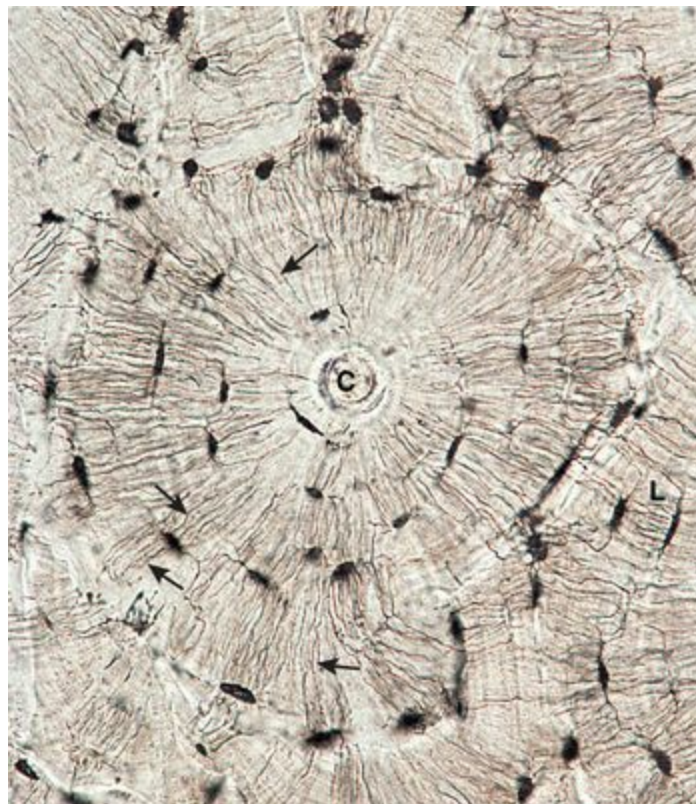


Figura 7-11 Fotomicrografia de um fragmento de tecido ósseo compacto obtido por desgaste, não-descalcificado (270×). Observe o sistema de Havers contendo um canal de Havers (C) e lamelas concêntricas (L) com lacunas e seus canalículos (*setas*).

Dentro de cada lamela, os feixes de fibras colágenas são paralelos, mas com uma orientação quase perpendicular à das lamelas adjacentes. Esta disposição é possível devido à orientação quase helicoidal das fibras colágenas em torno do canal de Havers dentro de cada lamela, mas elas são arrumadas diferentemente nas lamelas adjacentes.

Cada canal de Havers, revestido internamente por uma camada de osteoblastos e células osteoprogenitoras, abriga um feixe neurovascular com seu tecido conjuntivo associado. Os **canais de Volkmann** unem canais de Havers de ósteons adjacentes (Fig. 7-12; veja também a Fig. 7-10). Estes espaços vasculares têm uma orientação oblíqua ou perpendicular em relação aos canais de Havers.

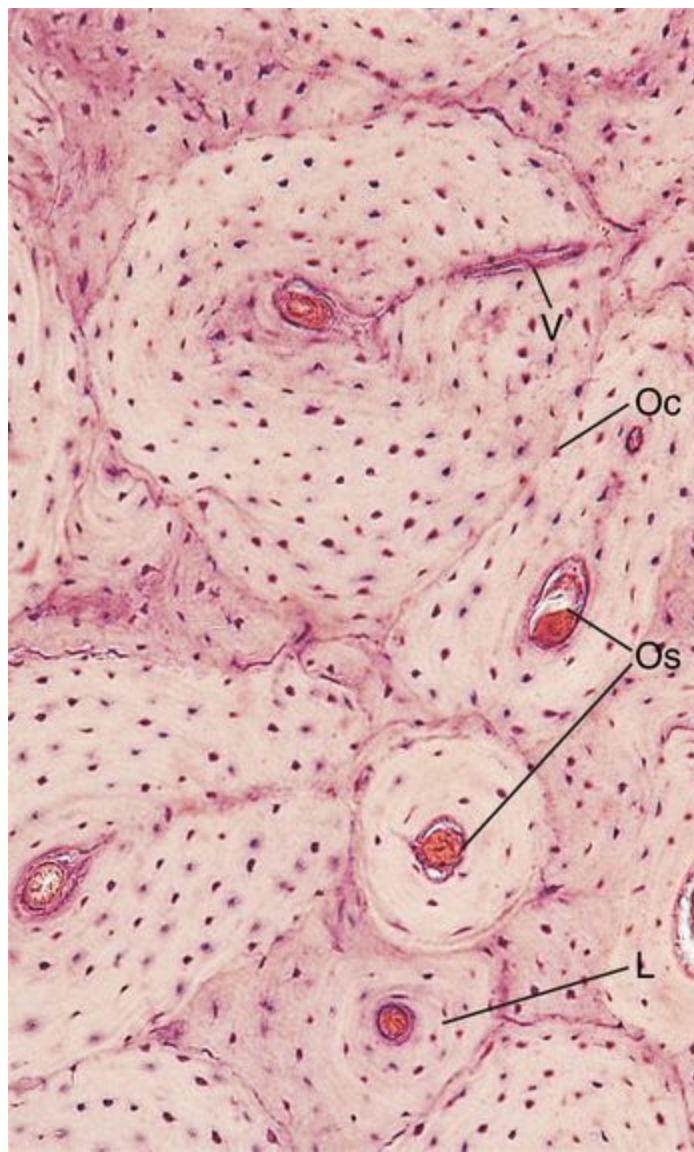


Figura 7-12 Fotomicrografia de um fragmento de tecido ósseo compacto descalcificado (162×). Podem ser observados vários ósteons (Os) com suas lamelas concêntricas (L). Também aparece um canal de Volkmann (V). As estruturas coradas em escuro e dispersas por toda parte são os núcleos dos osteócitos (Oc).

O diâmetro dos canais de Havers varia de aproximadamente 20 μm a 100 μm . Durante a formação dos ósteons, a primeira lamela a se formar é a mais próxima da linha cimentante. À medida que mais lamelas vão sendo adicionadas ao sistema, o diâmetro do canal de Havers vai se tornando mais reduzido e a espessura da parede do ósteon vai aumentando. Como os nutrientes vindos dos vasos sangüíneos do canal de Havers precisam passar pelos canalículos para chegar aos osteócitos, um processo ineficiente, a maioria dos ósteons possui somente de quatro a 20 lamelas.

Conforme o tecido ósseo vai sendo remodelado, os osteoclastos reabsorvem ósteons e osteoblastos os substituem. Restos de ósteons, denominados **lamelas intersticiais**, permanecem como arcos irregulares de fragmentos de lamelas envolvidos por ósteons. Do mesmo modo que os ósteons, as lamelas intersticiais também são envolvidas por linhas cimentantes.

Histogênese do Tecido Ósseo

Durante o desenvolvimento embrionário, os processos de ossificação podem ocorrer de duas maneiras: por **ossificação intramembranosa** e por **ossificação endocondral**. Histologicamente, o tecido ósseo que se forma por qualquer uma das duas é idêntico. O primeiro tecido ósseo a se formar é o tecido ósseo primário, o qual mais tarde é reabsorvido e substituído por tecido ósseo secundário. O tecido ósseo secundário continua a ser reabsorvido durante toda vida, embora em menor velocidade.

Ossificação Intramembranosa

A ossificação intramembranosa ocorre em meio a uma membrana de tecido mesenquimal.

A maioria dos ossos chatos do crânio se forma por ossificação intramembranosa. Este processo ocorre dentro de uma membrana de tecido mesenquimal, ricamente vascularizada, cujas células estão em contato umas com as outras por meio de longos prolongamentos.

As células mesenquimais se diferenciam em **osteoblastos**, que secretam **matriz óssea**, formando uma malha de **espículas** e **trabéculas** cujas superfícies são cobertas por estas células (Figs. 7-13 e 7-14). Esta região de osteogênese inicial é denominada **centro primário de ossificação**. As fibras colágenas destas espículas e trabéculas em formação têm orientação aleatória, como se espera da estrutura histológica do tecido ósseo primário. A calcificação segue-se rapidamente à formação do osteóide, e os osteoblastos presos em meio à matriz tornam-se osteócitos. Os prolongamentos destes osteócitos também ficam envolvidos pela matriz óssea em formação, estabelecendo um sistema de canaliculos. A contínua atividade mitótica das células mesenquimais cria um suprimento de **células osteoprogenitoras** indiferenciadas, as quais dão origem a osteoblastos.

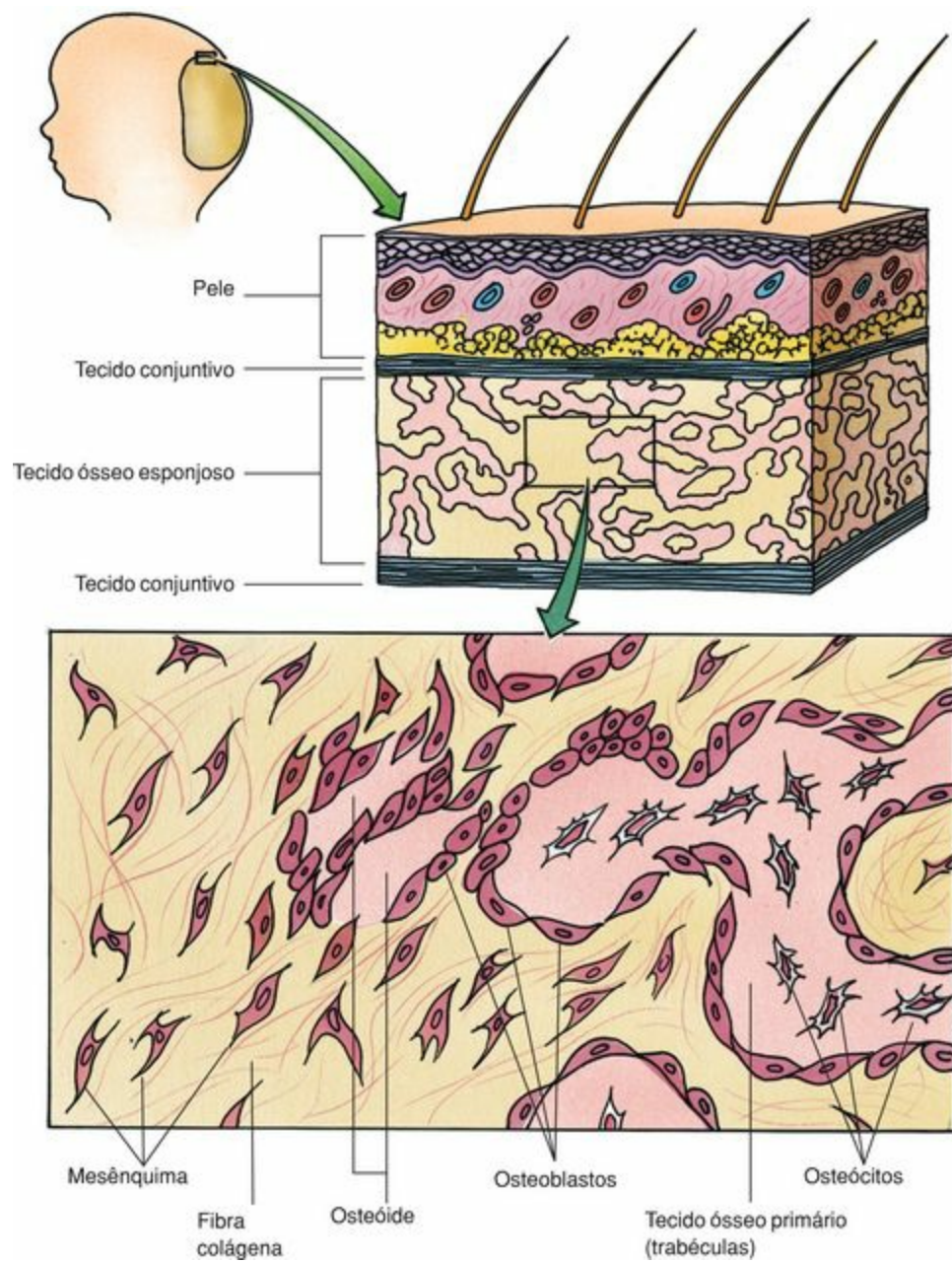


Figura 7-13 Ossificação intramembranosa.



Figura 7-14 Fotomicrografia de uma área de ossificação intramembranosa (132×). Trabéculas ósseas estão sendo formadas por osteoblastos que revestem sua superfície (*setas*). Observe os osteócitos enclausurados no interior das lacunas (*pontas de setas*). Ósteons primitivos (Os) estão começando a se formar

Com o estabelecimento da rede de trabéculas, semelhante a uma esponja, o tecido conjuntivo vascularizado situado nos interstícios transforma-se em medula óssea. A adição de trabéculas à periferia aumenta o tamanho do osso em formação. Ossos maiores como o osso occipital da base do crânio, têm vários centros de ossificação, que se fundem formando um osso único. As fontanelas (“moleiras”) nos ossos frontal e parietais de um recém-nascido representam centros de ossificação que não se fundiram antes do nascimento.

As regiões do mesênquima que permanecem não calcificadas se diferenciam no periósteo e endósteo do osso em formação. Além disso, o tecido ósseo esponjoso situado sob o periósteo e a camada periosteal da dura-máter dos ossos chatos transformam-se em tecido ósseo compacto, formando as **tábuas corticais interna e externa**, com a diploe entre ambas.

Ossificação Endocondral

A ossificação endocondral requer a presença de um molde de cartilagem hialina.

A maioria dos ossos longos e curtos do corpo se desenvolve por ossificação endocondral ([Tabela 7-3](#)). Este tipo de osteogênese ocorre em várias etapas, onde as principais são (1) a formação de um molde de cartilagem hialina em miniatura, do mesmo formato do futuro osso a ser formado; (2) o crescimento contínuo do modelo de cartilagem, o qual serve como um arcabouço estrutural para o desenvolvimento do osso; e (3) a reabsorção final e substituição da cartilagem por tecido ósseo ([Fig. 7-15](#)).

Tabela 7-3 Eventos na Ossificação Endocondral

Evento	Descrição
Molde de cartilagem hialina formado.	Molde em miniatura de cartilagem hialina, formado na região onde haverá a formação de um osso por ossificação endocondral no embrião em desenvolvimento; alguns condrócitos amadurecem, hipertrofiam e morrem; a matriz da cartilagem se torna calcificada.
Centro Primário de Ossificação (Diáfise)	
O pericôndrio da parte média da diáfise torna-se vascularizado.	A vascularização do pericôndrio transforma-o em periósteo. Células condrogênicas se tornam células osteoprogenitoras.
Osteoblastos secretam matriz, formando um colar ósseo subperióstico.	O colar ósseo subperióstico é formado por tecido ósseo primário (ossificação intramembranosa).
Condrócitos na parte central da diáfise hipertrofiam, morrem e degeneram.	A presença de periósteo e de tecido ósseo impede a difusão de nutrientes para os condrócitos; sua degeneração deixa lacunas, abrindo grandes espaços nos septos de cartilagem.
Osteoclastos escavam buracos no colar ósseo subperióstico, tornando possível a entrada do broto vascular osteogênico.	Os buracos permitem a invasão do molde cartilaginoso, agora calcificado, por células osteoprogenitoras e capilares, e tem início a produção de matriz óssea.
Formação do complexo cartilagem calcificada/tecido ósseo calcificado.	A matriz óssea depositada sobre os septos de cartilagem calcificada forma este complexo (histologicamente, a cartilagem calcificada cora-se em azul, o tecido ósseo calcificado cora-se em vermelho).
Osteoclastos começam a reabsorver o complexo cartilagem calcificada/tecido ósseo calcificado.	A destruição do complexo cartilagem calcificada/tecido ósseo calcificado aumenta a cavidade medular.
O colar ósseo subperióstico fica mais espesso e começa a crescer na direção das epífises.	Durante um certo tempo, este evento substituí completamente a cartilagem da diáfise por tecido ósseo.
Centros Secundários de Ossificação	
Começa a ossificação das epífises (geralmente, as epífises proximais se ossificam primeiro que as distais).	O início do processo é semelhante ao do centro primário, exceto pela ausência de um colar ósseo; osteoblastos depositam matriz óssea sobre o arcabouço de cartilagem calcificada.
Crescimento de osso no disco epifisário.	A superfície articular cartilaginosa permanece; o disco epifisário persiste — o crescimento da cartilagem ocorre no lado epifisário do disco epifisário. O tecido ósseo é acrescentado no lado diafisário do disco epifisário.
As epífises e a diáfise se tornam contínuas.	No fim do crescimento do osso, a cartilagem do disco epifisário deixa de proliferar; o desenvolvimento do osso continua unindo a diáfise às epífises.

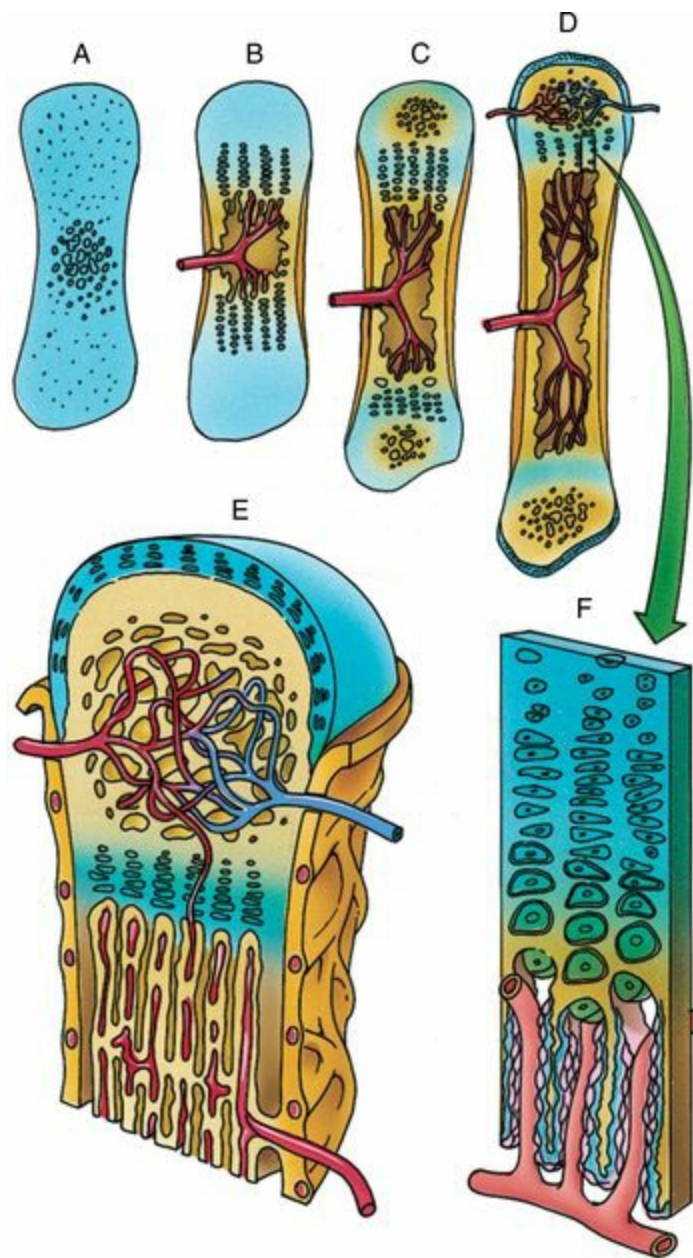


Figura 7-15 Ossificação endocondral. Em *azul* está representado o molde de cartilagem hialina sobre o qual o osso é formado. Em seguida, a cartilagem é substituída por tecido ósseo. A, Molde de cartilagem hialina. B, A cartilagem da região mediana da diáfise é invadida por elementos vasculares. C, O collar ósseo subperióstico é formado. D, O collar ósseo impede que os nutrientes alcancem as células da cartilagem; logo elas morrem, deixando lacunas confluentes. Os osteoclastos invadem e erodem o tecido ósseo, permitindo que um broto ao vascular periosteo se forme. E, O complexo cartilagem calcificada/tecido ósseo calcificado formase próximo à epífise do osso em crescimento. F, Aumento do disco epifisário na extremidade do osso onde a cartilagem é substituída por tecido ósseo.

EVENTOS QUE OCORREM NO CENTRO PRIMÁRIO DE OSSIFICAÇÃO

Na região em que ossificação, por exemplo, de um osso longo no embrião, **desenvolve-se um molde de cartilagem hialina daquele osso**. Este acontecimento começa de modo exatamente igual ao da formação de cartilagem hialina (discutido anteriormente). Este molde cresce durante certo tempo, tanto por crescimento aposicional quanto intersticial. Finalmente, os condrócitos do centro do molde de cartilagem hipertrofiam, acumulam glicogênio no citoplasma e tornam-se vacuolizados (Fig. 7-16). A hipertrofia dos condrócitos leva à dilatação de suas lacunas e à redução dos septos da matriz cartilaginosa interposta, que se torna calcificada.

Concomitantemente, **o pericôndrio da região mediana da diáfise da cartilagem torna-se vascularizado** (Fig. 7-17). Quando isto acontece, as células condrogênicas tornam-se células osteoprogenitoras, que formam osteoblastos, e o pericôndrio torna-se periósteo.

Os **osteoblastos recém-formados secretam matriz óssea, formando o colar ósseo subperióstico** sobre a superfície do molde cartilaginoso por ossificação intramembranosa (Fig. 7-17).

O colar ósseo impede a difusão de nutrientes para os condrócitos hipertrofiados na parte central do molde cartilaginoso, causando sua morte.¹ Este processo é responsável pela presença de lacunas confluentes, vazias, formando grandes concavidades — a futura cavidade da medula óssea no centro do molde cartilaginoso.

Osteoclastos escavam orifícios no colar ósseo, permitindo que um **broto vascular perióstico** (broto osteogênico), composto por células osteoprogenitoras, células hematopoéticas e vasos sanguíneos, penetre nas cavidades dentro do molde cartilaginoso (Fig. 7-15).

Células osteoprogenitoras dividem-se formando osteoblastos. Estas células recém-formadas secretam matriz óssea na superfície dos restos da cartilagem calcificada. A matriz óssea torna-se calcificada formando um **complexo cartilagem calcificada/tecido ósseo calcificado**. Este complexo pode ser observado em cortes histológicos com coloração de rotina, pois a cartilagem calcificada é basófila, enquanto que o tecido ósseo recém-formado calcificado é acidófilo (Figs. 7-18 e 7-19).

À medida que o osso subperióstico vai se tornando mais espesso e, partindo da região média da diáfise, cresce na direção de ambas as epífises, osteoclastos começam a reabsorver o complexo cartilagem calcificada/tecido ósseo calcificado, aumentando a cavidade medular. Conforme este processo continua, a cartilagem da diáfise é substituída por tecido ósseo, exceto nos **discos epifisários**, que são responsáveis pelo crescimento contínuo do osso até os 18 a 20 anos.

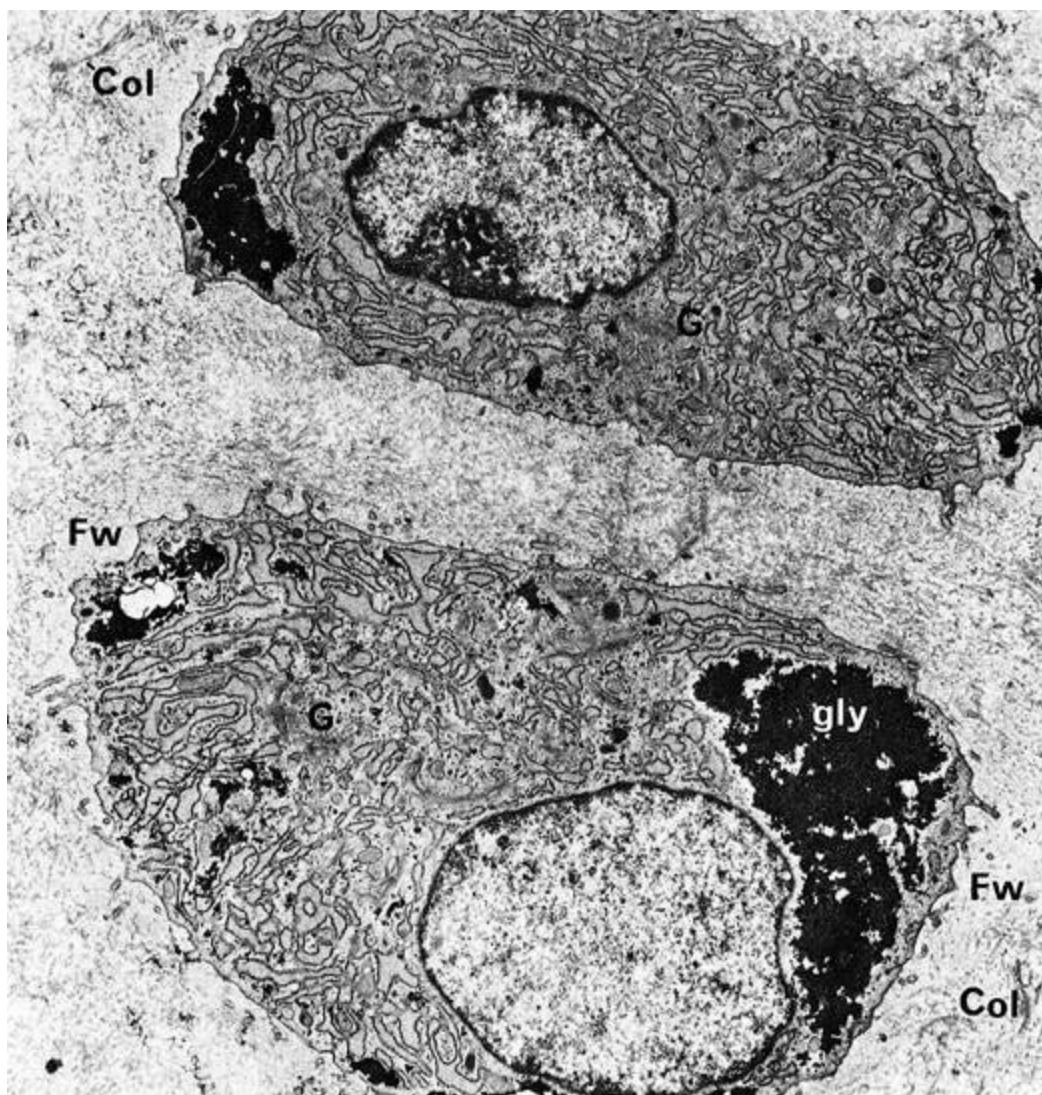


Figura 7-16 Eletromicrografia de condrócitos hipertrofiados do côndilo mandibular em crescimento (83.000×). Observe o abundante retículo endoplasmático granular e o aparelho de Golgi (G) bem desenvolvido. Note também depósitos de glicogênio (gly) em uma das extremidades da célula, uma característica destas células pouco antes da morte. Col, fibras colágenas; Fw, matriz territorial.

(De Marchi F, Luder HU, Leblond CP: Changes in cells' secretory organelles and extracellular matrix during endochondral ossification in the mandibular condyle of the growing rat. Am J Anat 190:41-73,1991.)

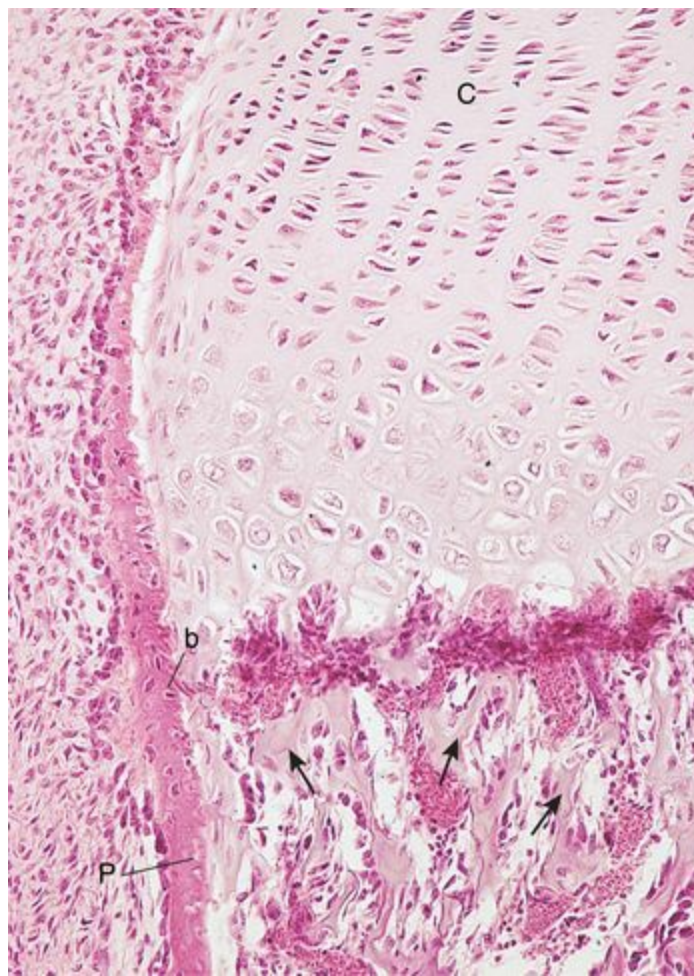


Figura 7-17 Fotomicrografia de uma área de ossificação de um osso longo (14×). A metade superior da fotografia mostra cartilagem (C) contendo condrócitos, que amadurecem, hipertrofiam e calcificam a matriz cartilaginosa na interface com o tecido ósseo; a metade inferior mostra onde o complexo cartilagem calcificada/-tecido ósseo (*setas*) está sendo reabsorvido e tecido ósseo (b) está sendo formado. P, periósteo.

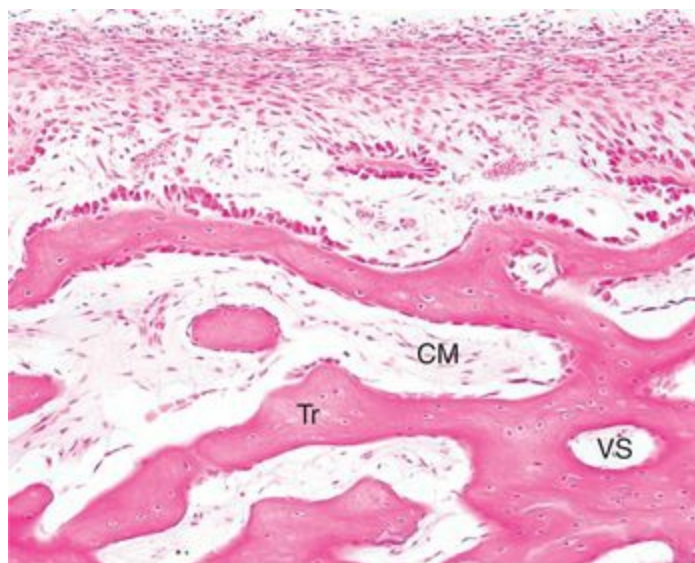


Figura 7-18 Fotomicrografia de uma área de ossificação endocondral de um osso longo (132×). Observe o vaso sanguíneo (VS), trabéculas ósseas (Tr) recém-formadas pela deposição de matriz óssea sobre cartilagem calcificada (que já foi reabsorvida, pois não aparece no corte), e a futura

cavidade medular (CM).

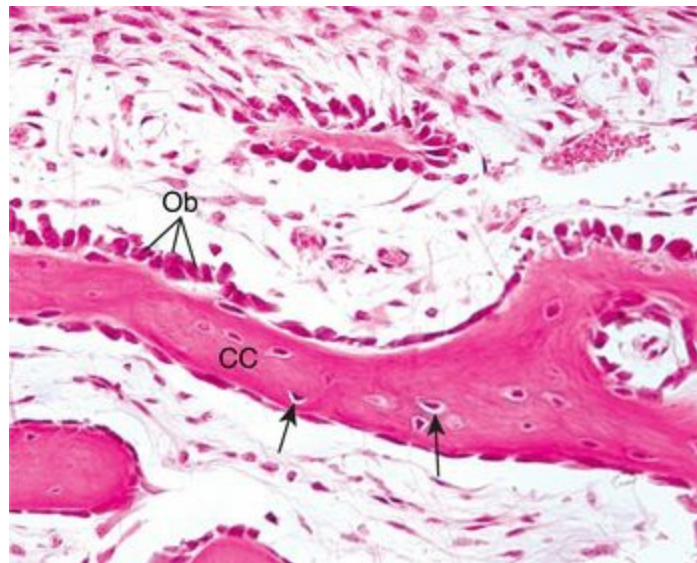


Figura 7-19 Grande aumento da fotomicrografia anterior, ossificação endocondral de osso longo (270×). Nota-se que, neste maior aumento, a cartilagem calcificada (CC) das trabéculas ósseas recém-formadas está pouco aparente; as trabéculas ósseas são revestidas por uma fina camada de tecido ósseo (em *vermelho-escuro*) com osteócitos inclusos (*setas*) e osteoblastos (Ob) alinhados na superfície das trabéculas.

EVENTOS QUE OCORREM NOS CENTROS SECUNDÁRIOS DE OSSIFICAÇÃO

Os centros secundários de ossificação começam a se formar nas epífises em ambas as extremidades do osso em formação através de um processo semelhante ao da diáfise, exceto por não haver formação de um colar ósseo. Em vez disso, células osteoprogenitoras invadem a cartilagem² e começam a secretar matriz óssea sobre o arcabouço cartilaginoso (Fig. 7-15). Estes acontecimentos ocorrem e avançam tanto quanto na diáfise, e, finalmente, a cartilagem da epífise é substituída por tecido ósseo, exceto na superfície articular e no disco epifisário. A superfície articular do osso permanece cartilaginosa durante toda a vida. O processo de ossificação no disco epifisário, o qual controla o comprimento dos ossos longos, é descrito na próxima seção.

CRESCIMENTO DOS OSSOS EM COMPRIMENTO

O alongamento contínuo do osso depende dos discos epifisários.

Os condrócitos do disco epifisário proliferam e participam do processo de ossificação endocondral. A proliferação ocorre no lado epifisário, enquanto a substituição por tecido ósseo se dá no lado diafisário do disco. Histologicamente, o disco epifisário é dividido em cinco zonas distintas. Estas zonas, que come-çam pelo lado epifisário, são as seguintes:

Zona da cartilagem de reserva: Condrócitos distribuídos aleatoriamente pela matriz são mitoticamente ativos.

Zona de proliferação : Condrócitos em proliferação rápida formam fileiras de células (grupos isógenos axiais) paralelas à direção do crescimento do osso.

Zona de maturação e hipertrofia: Os condrócitos amadurecem, hipertrofiam, iniciam a mineralização da matriz cartilaginosa e acumulam glicogênio no citoplasma (Fig. 7-16). A matriz entre as lacunas fica mais estreita com o crescimento correspondente das lacunas, e começa a ser mineralizada.

Zona de calcificação: As lacunas tornam-se confluentes, os condrócitos hipertrofiados morrem e a matriz cartilaginosa, agora, se apresenta calcificada, sob a forma de finíssimos tabiques ou traves.

Zona de ossificação: Células osteoprogenitoras invadem a zona de cartilagem calcificada e diferenciam-se em osteoblastos, os quais produzem matriz óssea que se calcifica na superfície da cartilagem calcificada. Em seguida, Há reabsorção do complexo cartilagem calcificada/tecido ósseo calcificado.

Contanto que a velocidade da atividade mitótica da zona de proliferação seja equivalente à velocidade da reabsorção da zona de ossificação, o disco epifisário permanece com a mesma espessura e o osso continua a tornar-se mais longo. Por volta do 20º ano de idade, a velocidade das mitoses diminui na zona de proliferação e a zona de ossificação alcança as zonas de proliferação e de cartilagem de reserva. A cartilagem do disco epifisário é substituída por uma placa do complexo cartilagem calcificada/tecido ósseo calcificado, que é reabsorvida pela atividade dos osteoclastos, e a cavidade medular da diáfise torna-se confluyente com a cavidade da medula óssea da epífise. Uma vez que o disco epifisário tenha sido reabsorvido, não é mais possível o crescimento do osso em comprimento.

CRESCIMENTO DO OSSO EM LARGURA

O crescimento do osso em largura ocorre pelo crescimento aposicional.

A seqüência de eventos que acaba de ser descrita detalha como o crescimento do osso em comprimento é concluído pela proliferação e crescimento intersticial da cartilagem, a qual é finalmente substituída por tecido ósseo. Entretanto, o crescimento da diáfise em largura ocorre por **crescimento aposicional**. As **células osteoprogenitoras** da camada osteogênica do periósteo proliferam e se diferenciam em osteoblastos, que começam a depositar matriz óssea sobre a superfície subperiosteal do osso. Este processo ocorre continuamente durante todo o período de crescimento e desenvolvimento do osso, de modo que, em um osso longo maduro, a diáfise é construída através da ossificação intramembranosa subperiosteal.

Durante o crescimento e desenvolvimento do osso, a reabsorção óssea é tão importante quanto a deposição de tecido ósseo. A formação de tecido ósseo na porção externa da diáfise deve ser acompanhada pela atividade osteoclástica internamente, de modo que o espaço da medula óssea possa ser aumentado.

Calcificação do Tecido Ósseo

A calcificação começa quando Há deposição de fosfato de cálcio sobre as fibrilas colágenas da matriz óssea.

Ainda não se sabe exatamente como a calcificação acontece, embora se saiba que ela é estimulada por alguns proteoglicanos e pela **osteonectina**, uma glicoproteína ligante de Ca^{2+} , assim como pela **sialoproteína óssea**. Uma teoria, denominada **nucleação heterogênea**, é a de que as fibrilas colágenas da matriz óssea constituem os locais de nucleação da solução metastável de cálcio e fosfato, e que esta solução começa a cristalizar-se na região lacunar das fibrilas colágenas. Uma vez que esta região tenha sido “nucleada”, a calcificação ocorre.

A teoria mais aceita da calcificação baseia-se na presença de vesículas da matriz no osteóide. Os osteoblastos liberam estas pequenas vesículas da matriz a partir de sua membrana plasmática — portanto, delimitadas por membrana —, com 100 a 200 nm de diâmetro, que contêm uma alta concentração de íons Ca^{2+} e PO_4^{3-} , AMPc, trifosfato de adenosina (ATP), adenosina-trifosfatase (ATPase), fosfatase alcalina, pirofosfatase, proteínas ligantes de cálcio e fosfoserina. A membrana das vesículas da matriz possui numerosas bombas de cálcio, que transportam íons Ca^{2+} para dentro da vesícula. Com o aumento da concentração de íons Ca^{2+} dentro da vesícula, ocorre cristalização e o cristal de hidroxiapatita em crescimento rompe a membrana, estourando a vesícula da matriz e liberando seu conteúdo.

A fosfatase alcalina cliva os grupamentos pirofosfato das macromoléculas da matriz. As moléculas de pirofosfato liberadas são inibidoras da calcificação, mas elas são clivadas pela enzima pirofosfatase em íons PO_4^{3-} , aumentando a concentração deste íon no microambiente.

Os cristais de hidroxiapatita de cálcio liberados das vesículas da matriz agem como **ninhos de cristalização**. A alta concentração de íons em sua vizinhança, juntamente com a presença de fatores de calcificação e proteínas ligantes de cálcio, promove a calcificação da matriz. Conforme os cristais são depositados nas regiões lacunares das fibrilas, por sobre as moléculas de colágeno, a água é reabsorvida da matriz.

A mineralização ocorre em torno de numerosos ninhos de cristalização dispostos muito próximos uns dos outros; à medida que a cristalização avança, estes centros crescem e fundem-se uns aos outros. Desta maneira, uma região cada vez maior da matriz torna-se desidratada e calcificada.

Remodelação Óssea

No adulto, o desenvolvimento ósseo está em equilíbrio com a reabsorção óssea, enquanto o osso é remodelado por forças aplicadas sobre ele.

Em uma pessoa jovem, a formação de tecido ósseo é maior do que a reabsorção óssea, porque novos sistemas de Havers formam-se muito mais rapidamente do que os velhos são reabsorvidos. Mais tarde, na vida adulta, quando os discos epifisários se fecham e o crescimento máximo do osso já foi alcançado, a formação de novo tecido ósseo fica em equilíbrio com a reabsorção óssea.

Ossos em crescimento mantêm, em grande parte, seu formato arquitetônico geral desde o início da formação do osso no feto até o término do crescimento do osso no adulto. Isto ocorre através da **remodelação da superfície**, um processo que envolve a deposição de tecido ósseo em algumas regiões do perióstio e a reabsorção concomitante em outras regiões do perióstio. De modo semelhante, o tecido ósseo é depositado em algumas regiões da superfície do lado do endóstio, ao mesmo tempo em que é reabsorvido em outras regiões. Os ossos da calvária são remodelados de um modo semelhante, a fim de acomodar o cérebro em crescimento; porém não se sabe como este processo é regulado.

Entretanto, o tecido ósseo cortical (compacto) e o tecido ósseo esponjoso não são remodelados da mesma maneira, provavelmente porque os osteoblastos e as células osteoprogenitoras do tecido ósseo esponjoso estão contidos dentro dos limites da medula óssea e, por isso, estão sob a influência parácrina direta das células da medula óssea próxima. Os fatores produzidos por estas células da medula óssea incluem a interleucina-1 (IL-1), o fator de necrose tumoral, o fator estimulante de colônias 1, a osteoprotegerina (OPG), o ligante da osteoprotegerina (OPGL) e o fator de crescimento transformante β . As células osteoprogenitoras e os osteoblastos do tecido ósseo compacto localizam-se na camada celular do perióstio e no revestimento dos canais de Havers e, desta maneira, estão muito distantes das células da medula óssea para estarem sob a influência parácrina. Em vez disso, estas células do tecido ósseo compacto respondem a fatores sistêmicos, tais como a calcitonina e o paratormônio.

A estrutura interna do osso adulto é remodelada continuamente conforme novo tecido ósseo vai sendo formado e tecido ósseo morto ou que está morrendo vai sendo reabsorvido; este processo está relacionado a alguns acontecimentos, por exemplo:

Os sistemas de Havers estão sendo substituídos continuamente.

O tecido ósseo precisa ser reabsorvido em uma área e ser adicionado em outra para adequar-se às mudanças das tensões exercidas sobre ele (p. ex., peso, postura, fraturas).

Quando os sistemas de Havers são reabsorvidos, seus osteócitos morrem; além disso, osteoclastos são recrutados para esta área para reabsorverem a matriz óssea, formando **cavidades de reabsorção**. A atividade continuada dos osteoclastos aumenta o diâmetro e o comprimento destas cavidades, que são invadidas por vasos sangüíneos. Neste momento, cessa a reabsorção óssea e osteoblastos depositam novas lamelas concêntricas em torno dos vasos sangüíneos, formando novos

sistemas de Havers. Apesar de o tecido ósseo primário ser remodelado desta maneira, o que fortalece o osso ao ordenar o alinhamento do colágeno em torno do sistema de Havers, a remodelação continua durante toda a vida, à medida que a reabsorção é substituída pela deposição e formação de novos sistemas de Havers. Este processo de reabsorção óssea, seguido por substituição óssea, é denominado **acoplamento**. As lamelas intersticiais observadas no osso do adulto são restos de sistemas de Havers remodelados.

Reparo Ósseo

O reparo ósseo envolve eventos tanto de ossificação intramembranosa como de ossificação endocondral.

Uma fratura óssea causa dano e destruição da matriz óssea, morte de células, rompimento do perióstio e do endóstio, e um possível deslocamento das extremidades quebradas do osso (fragmentos). Vasos sanguíneos são rompidos perto da fratura e uma hemorragia localizada preenche a zona da fratura, resultando na formação de um coágulo sanguíneo no local da lesão. Logo o suprimento vascular é interrompido de um modo retrógrado a partir do local da lesão para as regiões de vasos anastomosantes, que podem estabelecer uma nova via de circulação. Isto resulta na ampliação da zona da lesão de ambos os lados da fratura original, pois a falta de irrigação sanguínea em muitos sistemas de Havers causa o aumento apreciável da zona de osteócitos mortos ou que estão morrendo. Como a medula óssea e o perióstio são altamente vascularizados, o local inicial da lesão em ambas as áreas não aumenta de modo significativo, e também não há aumento apreciável de células mortas além do local original da lesão. Sempre que os sistemas de Havers ficam sem suprimento sanguíneo, os osteócitos ficam com núcleos picnóticos e sofrem lise, deixando lacunas vazias.

O coágulo sanguíneo que preenche o local da fratura é invadido por pequenos capilares e por fibroblastos provenientes do tecido conjuntivo circundante, havendo formação de **tecido de granulação**. Um acontecimento semelhante ocorre na cavidade da medula óssea, quando se forma um coágulo; este é logo invadido por células osteoprogenitoras provenientes do endóstio e por células multipotentes vindas da medula óssea, formando, em aproximadamente 1 semana, um **calo interno** de tecido ósseo trabecular (Fig. 7-20). Dentro de 48 horas após a lesão, células osteoprogenitoras acumulam-se devido ao aumento da atividade mitótica da camada osteogênica do perióstio e do endóstio e a partir de células indiferenciadas vindas da medula óssea. A camada mais profunda das células osteoprogenitoras em proliferação do perióstio (as mais próximas do osso), que está na vizinhança de capilares, se diferencia em osteoblastos e começa a produzir um colar ósseo, cimentando-o ao tecido ósseo morto em volta do local da lesão.

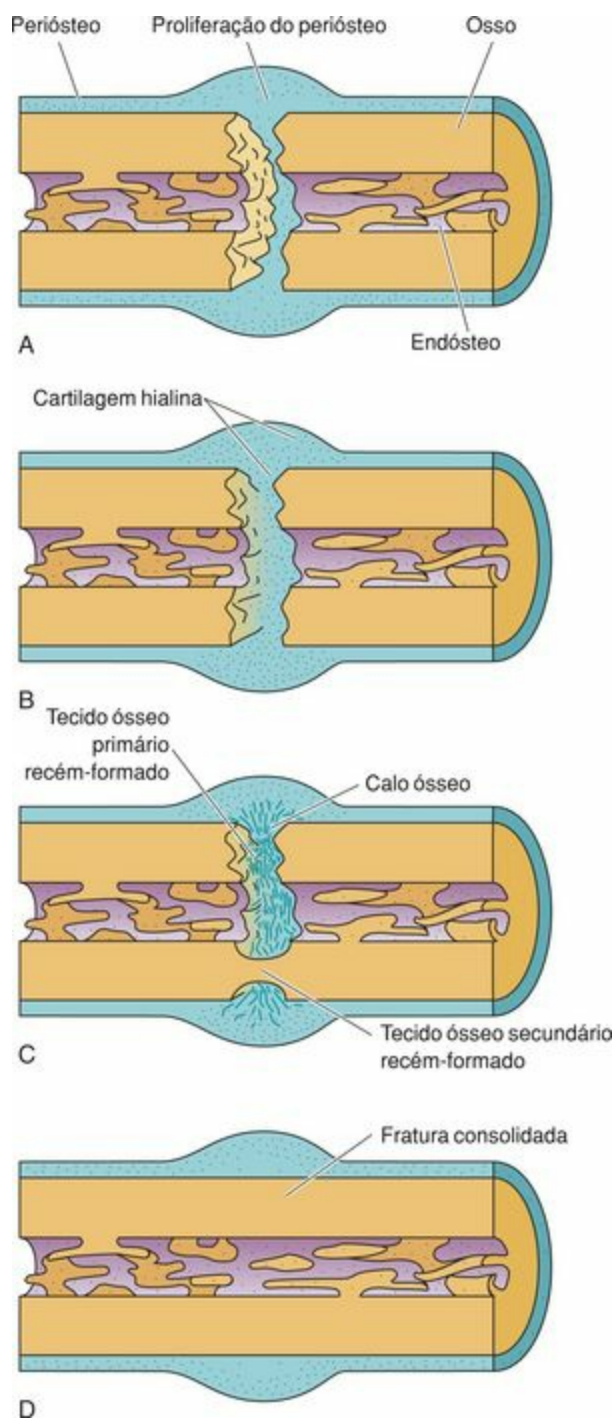


Figura 7-20 Eventos durante o reparo de uma fratura óssea.

Apesar de os capilares crescerem, sua velocidade de proliferação é muito menor do que a das células osteoprogenitoras; portanto, as células osteoprogenitoras do meio da massa em proliferação ficam sem um leito capilar abundante. Isto causa uma baixa tensão de oxigênio, e estas células tornam-se células condrogênicas, originando condroblastos, que formam cartilagem hialina nas partes externas do colar.

A camada mais externa constituída por células osteoprogenitoras em proliferação (aquelas adjacentes à camada fibrosa do periósteo), por possuir alguns capilares em seu meio, continua a proliferar como células osteoprogenitoras. Assim, o colar é formado por três zonas que se fundem: (1) uma camada de novo tecido ósseo cimentado ao tecido ósseo do fragmento, (2) uma camada intermediária de cartilagem e (3) uma camada superficial osteogênica em proliferação. Enquanto

isso, os colares formados sobre as extremidades de cada fragmento se fundem formando um só colar, denominado **calo externo**, levando à união destes fragmentos. O crescimento continuado do colar externo deriva principalmente da proliferação de células osteoprogenitoras e, em certo grau, do crescimento intersticial da cartilagem da zona intermediária.

A matriz da cartilagem adjacente ao novo tecido ósseo formado na região mais profunda do colar, torna-se calcificada e acaba sendo substituída por tecido ósseo esponjoso. Finalmente, toda a cartilagem acaba sendo substituída por tecido ósseo primário formado por ossificação endocondral.

CORRELAÇÕES CLÍNICAS

Quando ocorre a perda de segmentos de osso ou estes são lesados tão severamente que sua remoção torna-se necessária, é impossível haver uma “**união óssea**”; ou seja, o processo de reparo ósseo não pode ocorrer porque não se forma um calo ósseo. Nestes casos, torna-se necessário um enxerto ósseo. Desde a década de 1970, tornaram-se disponíveis bancos de ossos com a finalidade de viabilizar fragmentos ósseos para enxertos. Os fragmentos de osso são colhidos e congelados para preservar seu potencial osteogênico e são depois utilizados como transplantes por cirurgias ortopédicas. **Auto-enxertos** são os mais bem-sucedidos porque o receptor do transplante também é o seu doador. **Homoenxertos** são de indivíduos diferentes da mesma espécie e podem ser rejeitados por causa da resposta imunológica. **Heteroenxertos**, enxertos de espécies diferentes, são os menos bem-sucedidos, apesar de ter sido demonstrado que ossos de bezerros perdem parte de sua antigenicidade depois de terem sido refrigerados, tornando-se um enxerto ósseo valioso, quando necessário.

Uma vez que os fragmentos de osso estão unidos por pontes de tecido ósseo esponjoso, é necessário remodelar o local da lesão pela substituição do tecido ósseo primário por tecido ósseo secundário e eliminar o calo.

Através dos acontecimentos durante a remodelação, o tecido ósseo primário da ossificação intramembranosa é substituído por tecido ósseo secundário, reforçando ainda mais a região da fratura; ao mesmo tempo, o calo é reabsorvido. Parece que o processo de cicatrização e de remodelação do local da fratura é uma resposta direta às tensões aplicadas sobre ele; finalmente, a região da fratura que sofreu reparo retoma sua forma e força originais. É interessante observar que o reparo ósseo envolve a formação de cartilagem e os processos de ossificação intramembranosa e endocondral.

Histofisiologia do Tecido Ósseo

O tecido ósseo sustenta os tecidos moles do corpo, protege o sistema nervoso central e o tecido hematopoético. Ele também oferece pontos de fixação para os tendões dos músculos, que usam os ossos para aumentar o potencial mecânico necessário para a locomoção. De igual importância é o fato de o tecido ósseo servir como um reservatório de cálcio e fósforo para a manutenção de níveis adequados destes elementos no sangue e em outros tecidos do corpo.

Manutenção dos Níveis de Cálcio no Sangue

O cálcio é vital para a atividade de muitas enzimas e também desempenha um papel na permeabilidade das membranas, na adesão celular, na coagulação do sangue, na transmissão do impulso nervoso e na contração muscular, dentre outros processos do corpo. Para cumprir todas as exigências funcionais pelas quais o cálcio é responsável, é necessário manter rigidamente controlada a concentração de cálcio do plasma sanguíneo entre 9 e 11 mg/dL.

Como 99% do cálcio do corpo está armazenado no tecido ósseo sob a forma de cristais de hidroxiapatita, o 1% restante precisa estar disponível para ser mobilizado do tecido ósseo em prazo muito curto. Realmente, Há uma troca constante entre íons cálcio do tecido ósseo e do sangue. Os íons cálcio removidos do tecido ósseo para a manutenção dos níveis de cálcio do sangue provêm de osteons novos e jovens, nos quais a mineralização é incompleta. Como a remodelação óssea é constante, novos osteons estão sempre se formando, nos quais íons cálcio lábeis estão disponíveis para esta finalidade. Parece que os osteons mais velhos estão mineralizados de modo mais intenso; por causa disso, seus íons cálcio são menos disponíveis.

Efeitos Hormonais

A atividade dos osteoclastos é necessária para a manutenção de um suprimento constante de íons cálcio para o corpo. As células parenquimatosas da glândula paratireóide (chamadas de células principais) são sensíveis aos níveis de cálcio do sangue; quando estes caem abaixo do normal, o paratormônio (PTH) é secretado. Como discutido anteriormente, este hormônio ativa receptores dos osteoblastos, suprimindo a formação de matriz e iniciando a produção e secreção do **ligante de osteoprotegerina (OPGL), do RANKL** (neste caso, expressão na membrana plasmática) e do **fator estimulante de osteoclastos** pelos osteoblastos. Estes fatores induzem a formação de osteoclastos e estimulam osteoclastos quiescentes a se tornarem ativos, levando à reabsorção óssea e à liberação de íons cálcio.

As células parafoliculares (ou células C) da glândula tireóide também monitoram os níveis de íons cálcio no plasma. Quando os níveis de íons cálcio se tornam elevados, estas células secretam **calcitonina**, um hormônio polipeptídico que ativa receptores nos osteoclastos, inibindo-os a reabsorver tecido ósseo. Adicionalmente, os osteoblastos são estimulados a aumentar a síntese de osteóide, e, assim, a deposição de cálcio é aumentada.

O hormônio do crescimento, ou **somatotrofina**, secretado por células do lobo anterior da

glândula hipófise (adeno-hipófise), influencia o desenvolvimento ósseo através das somatomedinas (fatores de crescimento semelhantes à insulina), estimulando especialmente o crescimento dos discos epifisários. Crianças com deficiência deste hormônio são portadoras de nanismo, enquanto as pessoas com excesso de somatotrofina durante os anos de crescimento apresentam **gigantismo hipofisário**.

Muitos fatores adicionais estão envolvidos no metabolismo ósseo, somente alguns dos quais estão incluídos na lista a seguir. Além disso, muitos destes fatores são liberados por uma variedade de células e têm numerosas células-alvo; entretanto, somente as funções relacionadas ao tecido ósseo foram listadas a seguir:

A **interleucina-1**, liberada por osteoblastos, ativa a proliferação de precursores de osteoclastos; ela também tem um papel indireto na estimulação dos osteoclastos.

O **fator de necrose tumoral**, liberado por macrófagos ativados, age de modo semelhante à interleucina-1.

O **fator estimulante de colônias 1**, liberados por células do estroma da medula óssea, induz a formação de osteoclastos.

A **OPG** inibe a diferenciação dos osteoclastos.

A **interleucina-6**, liberada por várias células ósseas, especialmente osteoclastos, estimula a formação de outros osteoclastos.

O **interferon- γ** , liberado por linfócitos T, inibe a diferenciação de precursores de osteoclastos em osteoclastos.

CORRELAÇÕES CLÍNICAS

A **acromegalia** ocorre em adultos que produzem um excesso de somatotrofina, causando um aumento anormal da deposição óssea sem a reabsorção normal de tecido ósseo. Esta doença produz o espessamento dos ossos, especialmente os da face, além de desfigurar os tecidos moles.

O **fator de crescimento transformante β** , liberado da matriz óssea durante a osteoclasia, induz os osteoblastos a fabricarem! matriz óssea e reforça o processo de mineralização da matriz; ele também inibe a proliferação de precursores de osteoclastos e sua diferenciação em osteoclastos maduros.

A maturação do esqueleto também é influenciada por hormônios produzidos pelas gônadas masculinas e femininas. Normalmente, o fechamento dos discos epifisários é bastante estável e constante, e está relacionado à maturação sexual. A maturação sexual precoce interrompe o crescimento do esqueleto porque os discos epifisários são estimulados a se fecharem cedo demais. Em pessoas cuja maturação sexual está retardada, o crescimento do esqueleto continua além dos limites normais porque os discos epifisários não se fecham.

CORRELAÇÕES CLÍNICAS

A **osteoporose** afeta cerca de 10 milhões de americanos cronicamente imobilizados. Frequentemente essa doença acomete mulheres com mais de 40 anos de idade, especialmente aquelas em fase de pós-menopausa. A osteoporose está relacionada a um decréscimo da massa óssea, que se torna mais sério após a menopausa, quando a secreção de estrogênio cai apreciavelmente. A ligação do estrogênio com receptores específicos dos osteoblastos ativa estas células a produzirem e secretarem matriz óssea. Com a diminuição da secreção de estrogênio, a atividade osteoclástica torna-se maior do que a deposição de tecido ósseo, reduzindo potencialmente a massa óssea até o ponto em que o osso não consegue resistir a forças e se quebra com facilidade.

Durante décadas, a terapia de reposição de estrogênio associada a suplementos de cálcio e analgésicos foi usada para aliviar ou eliminar esta condição. Contudo, em 2004 foi determinado que a terapia de reposição de estrogênio aumenta o risco de doenças cardíacas, derrame, câncer de mama e coágulos sangüíneos. Um grupo recém-desenvolvido de medicamentos, chamados de bifosfonados, reduz a incidência de fraturas causadas pela osteoporose sem os riscos da terapia de reposição de estrogênio. Uma ferramenta recente para o diagnóstico precoce, a técnica conhecida como absorciometria de raios-X de energia dupla (DEXA), tem sido empregada como um método confiável para avaliar o aumento da densidade óssea até em indivíduos com osteoporose.

CORRELAÇÕES CLÍNICAS

O **raquitismo** é uma doença de crianças com deficiência de vitamina D. Sem a vitamina D, a mucosa intestinal não consegue absorver cálcio, mesmo havendo a ingestão de uma dieta adequada. Isto leva a distúrbios da ossificação das cartilagens dos discos epifisários e desorientação das células da metáfise, com formação de uma matriz óssea pouco calcificada. Crianças com raquitismo apresentam ossos deformados, particularmente das pernas, simplesmente porque os ossos não resistem ao próprio peso.

A **osteomalacia**, ou raquitismo do adulto, é o resultado de uma deficiência prolongada de vitamina D. Quando isso ocorre, o tecido ósseo recém-formado no processo da remodelação óssea não se calcifica de modo adequado. Esta doença pode tornar-se grave durante a gravidez, porque o feto requer cálcio, que precisa ser suprido pela mãe.

O **escorbuto** é uma condição resultante da deficiência de vitamina C. Um de seus efeitos é uma produção deficiente de colágeno, causando uma redução na formação da matriz óssea e do desenvolvimento ósseo. Processos de cicatrização também tornam-se demorados.

Efeitos Nutricionais

O crescimento normal do osso é sensível a e dependente de vários fatores nutricionais. A menos que a ingestão de proteínas, minerais e vitaminas de uma pessoa seja suficiente, haverá falta dos aminoácidos essenciais para a síntese do colágeno pelos osteoblastos e redução da formação do colágeno. Uma ingestão insuficiente de cálcio e fósforo leva a ossos pouco mineralizados, tornando-os suscetíveis a fraturas. Uma deficiência de vitamina D impede a absorção de cálcio pelos

intestinos, causando raquitismo em crianças. As vitaminas A e C também são necessárias para o desenvolvimento adequado do esqueleto ([Tabela 7-4](#)).

Tabela 7-4 Efeitos das Vitaminas sobre o Desenvolvimento do Esqueleto

Deficiência/Excesso	Efeitos
Deficiência de vitamina A	Inibe a formação correta do osso por falha na coordenação dos osteoblastos e osteoclastos; a falha na reabsorção e remodelação da abóbada craniana para acomodar o cérebro resulta em lesões importantes do sistema nervoso central.
Hipervitaminose A	Erosão das colunas de cartilagem sem aumento das células da zona de proliferação; os discos epifisários podem se tornar obliterados, interrompendo prematuramente o crescimento.
Deficiência de vitamina C	O tecido mesenquimal é afetado porque o tecido conjuntivo é incapaz de produzir e manter a matriz extracelular; a deficiência da produção de colágeno e de matriz óssea resulta em retardo da cicatrização e do crescimento (escorbuto).
Deficiência de vitamina D	Perturbação da ossificação das cartilagens dos discos epifisários; as células se tornam desordenadas na metáfise, causando ossos pouco calcificados, os quais se tornam deformados pelo suporte de peso (em crianças é chamado de raquitismo; em adultos é chamado de osteomalacia).

Articulações

Os ossos se articulam ou se mantêm bem próximos uns aos outros nas articulações, as quais são classificadas de acordo com o grau de movimento entre os ossos da articulação. Aquelas nas quais os ossos estão intimamente ligados, permitindo somente uma movimentação mínima entre eles, são denominadas **sinartroses**; as articulações nas quais os ossos têm grande amplitude de movimento são chamadas de **diartroses**.

Há três tipos de **sinartroses**, classificadas de acordo com o tecido interposto na articulação:

Sinostoses. Há pouco ou nenhum movimento, e o tecido ósseo é o tecido interposto (p. ex., ossos do crânio do adulto).

Sincondroses. Há pouco movimento, e a cartilagem hialina é o tecido interposto (p. ex., articulação da primeira costela com o esterno).

Sindesmoses. Há pouco movimento, e o tecido interposto é o tecido conjuntivo denso (p. ex., sindesmose tibiofibular).

A maioria das articulações das extremidades é de **diartroses** (Fig. 7-21). Os ossos que constituem estas articulações são recobertos por **cartilagem hialina** persistente, ou **cartilagem articular**. Usualmente, ligamentos mantêm o contato entre os ossos da articulação, a qual é vedada pela **cápsula articular**. Esta **cápsula** é composta por uma **camada fibrosa** externa de tecido conjuntivo denso, que é contínua com o periósteo dos ossos, e por uma camada celular interna, a **camada sinovial**, que cobre todas as superfícies não-articulares. Alguns preferem denominá-la de **membrana sinovial**.

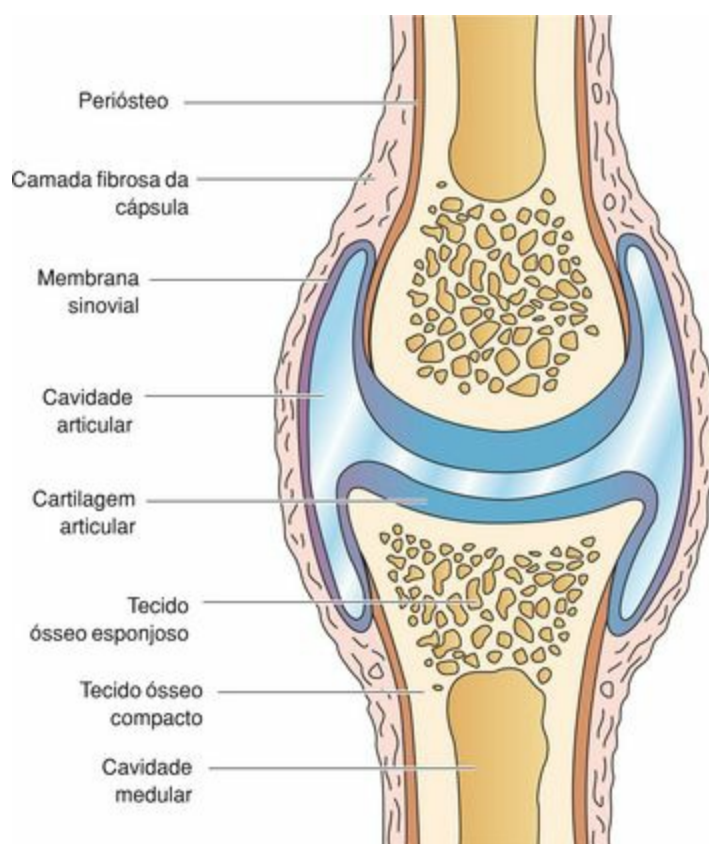


Figura 7-21 Anatomia de uma articulação sinovial (diartrose).

Dois tipos de células estão presentes na camada sinovial:

As **células do tipo A** são macrófagos que possuem um aparelho de Golgi bem desenvolvido e muitos lisossomas, mas somente uma pequena quantidade de REG. Estas células fagocitárias são responsáveis pela remoção de resíduos na cavidade articular.

As **células do tipo B** assemelham-se aos fibroblastos, possuindo um REG bem desenvolvido; acredita-se que estas células secretem o **líquido sinovial**.

O líquido sinovial contém uma alta concentração de **ácido hialurônico** e da glicoproteína **lubricina**, combinados com um filtrado do plasma. Além de fornecer nutrientes e oxigênio para os condrócitos da cartilagem articular, este fluido apresenta um alto teor de ácido hialurônico e lubricina que torna possível sua ação como lubrificante da articulação. Além disso, macrófagos presentes no líquido sinovial fagocitam resíduos presentes na cavidade articular.

¹ N. do R. C.: Conforme os condrócitos vão se hipertrofiando durante o processo de ossificação endocondral, eles vão promovendo a mineralização da matriz cartilaginosa através da liberação de vesículas formadas a partir de sua membrana plasmática, denominadas vesículas da matriz. Estas são sítios de nucleação para cristais de hidroxapatita.

² N. do R. C.: Embora este processo ainda não esteja ainda muito claro, nas epífises em ossificação ocorre a formação dos chamados canais de cartilagem, que permitem a passagem de vasos sanguíneos advindos do pericôndrio que envolve a epífise. Estes vasos trazem consigo células osteoprogenitoras que se diferenciam em osteoblastos por sobre as traves de cartilagem calcificada que se formam no centro das epífises em ossificação.

Tecidos Musculares

Embora muitas células de organismos multicelulares possuam habilidades contráteis limitadas, é a capacidade das células musculares, as quais são especializadas para contração, que permite a locomoção dos animais. Os organismos aproveitam a contração das células musculares e a organização dos componentes extracelulares do tecido muscular para permitir a locomoção, a constrição, o bombeamento, e outros movimentos de propulsão.

As células dos tecidos musculares são alongadas e são denominadas células musculares estriadas ou células musculares lisas, dependendo da respectiva presença ou ausência de um arranjo regular de proteínas contráteis organizadas em estruturas filamentosas, os miofilamentos. As **células musculares estriadas** possuem uma alternância peculiar de estriações transversais claras e escuras, as quais estão ausentes nas células do tecido muscular liso (Fig. 8-1). Existem *dois tipos* de tecidos musculares estriados: o tecido muscular estriado **esquelético**, responsável pela maioria da massa muscular voluntária corporal, e o tecido muscular estriado **cardíaco**, de contração involuntária, quase que exclusivamente limitado ao coração.

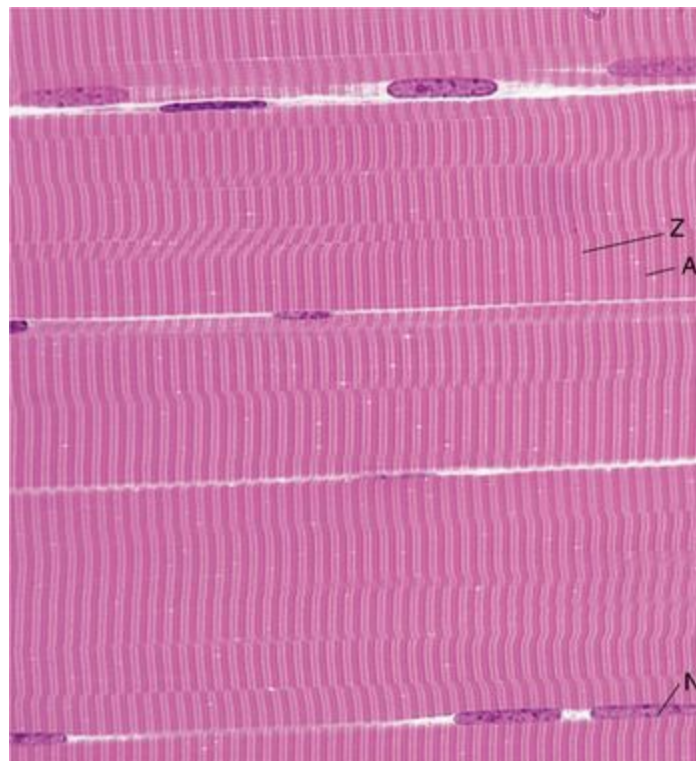


Figura 8-1 Fotomicrografia de um corte longitudinal de fibras musculares estriadas esqueléticas (540×). Note a presença dos núcleos localizados na periferia (N), assim como os delicados elementos de tecido conjuntivo entre as fibras musculares individuais. A, banda A; Z, disco Z.

As **células musculares lisas** estão localizadas nas paredes dos vasos sanguíneos e das vísceras, assim como na derme da pele.

Uma terminologia específica é normalmente utilizada para descrever os componentes das células musculares. Deste modo, a membrana plasmática da célula muscular é referida como **sarcolema**; o citoplasma, como **sarcoplasma**; o retículo endoplasmático agranular, como **retículo sarcoplasmático**; e, ocasionalmente, as mitocôndrias recebem o nome de **sarcossomas**. Por serem mais alongadas do que largas, as células musculares são freqüentemente denominadas de **fibras musculares**, e, diferentemente das fibras colágenas, são estruturas *vivas*.

Todos os três tipos de fibras musculares são derivados do mesoderma. O tecido muscular estriado cardíaco se origina do mesoderma da esplancnopleura, a maior parte do tecido muscular liso é derivada dos mesodermas esplâncnico e somático, e a maior parte da musculatura esquelética tem sua origem no mesoderma somático.

TECIDO MUSCULAR ESTRIADO ESQUELÉTICO

O tecido muscular estriado esquelético é composto por longas células cilíndricas multinucleadas que sofrem contração voluntária para facilitar o movimento do corpo ou de suas partes.

Durante o desenvolvimento embrionário, várias centenas de **mioblastos**, precursores das fibras musculares estriadas esqueléticas, se enfileiram de ponta a ponta, fundindo-se uns aos outros para formar longas células multinucleadas conhecidas como **miotubos**. Estes miotubos recém-formados sintetizam tanto constituintes citoplasmáticos como elementos contráteis, denominados **miofibrilas**. As miofibrilas são constituídas por arranjos específicos de **miofilamentos**, estruturas protéicas responsáveis pela capacidade contrátil da célula.

As fibras musculares são organizadas de forma paralela umas às outras, abrigando em seus espaços intercelulares arranjos paralelos de **capilares contínuos**. Cada fibra muscular estriada esquelética se apresenta como uma célula longa, de formato cilíndrico, multinucleada e dotada de estriações transversais. Os diâmetros das fibras variam de 10 a 100 µm, embora fibras hipertrofiadas possam exceder a última medida. A força relativa de uma fibra muscular depende diretamente de seu diâmetro, ao passo que a força do músculo como um todo, é determinada pelo número e pela espessura de suas fibras componentes.

O tecido muscular estriado esquelético tem uma coloração que varia do rosa ao vermelho devido ao seu rico suprimento vascular, assim como pela presença de **pigmentos de mioglobina**, proteínas transportadoras de oxigênio semelhantes à hemoglobina, porém menores. Dependendo do diâmetro das fibras, da quantidade de mioglobina, do número de mitocôndrias, da extensão do retículo sarcoplasmático, da concentração de várias enzimas e da variação de sua concentração, as fibras musculares são classificadas como fibras **vermelhas**, **brancas** ou **estriadas esqueléticas intermediárias** ([Tabela 8-1](#)).

Tabela 8-1 Comparação dos Tipos de Fibras Musculares Estriadas Esqueléticas*

Características	Fibras Musculares Vermelhas	Fibras Musculares Brancas
Vascularização	Suprimento vascular rico	Suprimento vascular mais pobre
Inervação	Fibras nervosas menores	Fibras nervosas maiores
Diâmetro das fibras	Menor	Maior
Contração	Vagarosa, mas repetitiva; não se fatiga com facilidade; contração mais fraca	Rápida, porém fatiga-se com facilidade; contração mais forte
Retículo sarcoplasmático	Pouco extenso	Extenso
Mitocôndrias	Numerosas	Poucas
Mioglobina	Em grande quantidade	Pouca
Enzimas	Ricas em enzimas oxidativas; pobre em adenosina-trifosfatase	Pobres em enzimas oxidativas; ricas em fosforilases e adenosina-trifosfatase

* As fibras musculares intermediárias possuem características de fato intermediárias entre as fibras vermelhas e as fibras brancas.

Normalmente, um músculo anatômico clássico (p. ex., o bíceps) contém todos os três tipos de fibras musculares estriadas esqueléticas (vermelhas, brancas e intermediárias) em proporções relativamente constantes, que são características para esse músculo em particular. Em galinhas, por exemplo, as fibras musculares das coxas são predominantemente vermelhas, enquanto que as do peito são predominantemente brancas. A inervação das fibras musculares parece ser o fator que determina o tipo de cada fibra. Se, de forma experimental, a inervação for trocada, a fibra se acomoda perfeitamente ao novo suprimento nervoso.

Organização da Musculatura Esquelética pelo Tecido Conjuntivo

Os revestimentos do músculo esquelético são o epimísio, o perimísio e o endomísio.

Todo o músculo é envolvido pelo **epimísio**, um tecido conjuntivo denso não-modelado. O **perimísio**, um tecido conjuntivo mais frouxo e menos fibroso, derivado do epimísio, envolve feixes (**fascículos**) de fibras musculares. O **endomísio**¹, composto de fibras reticulares e uma **lâmina externa** (lâmina basal), envolve cada célula muscular (Fig. 8-2).

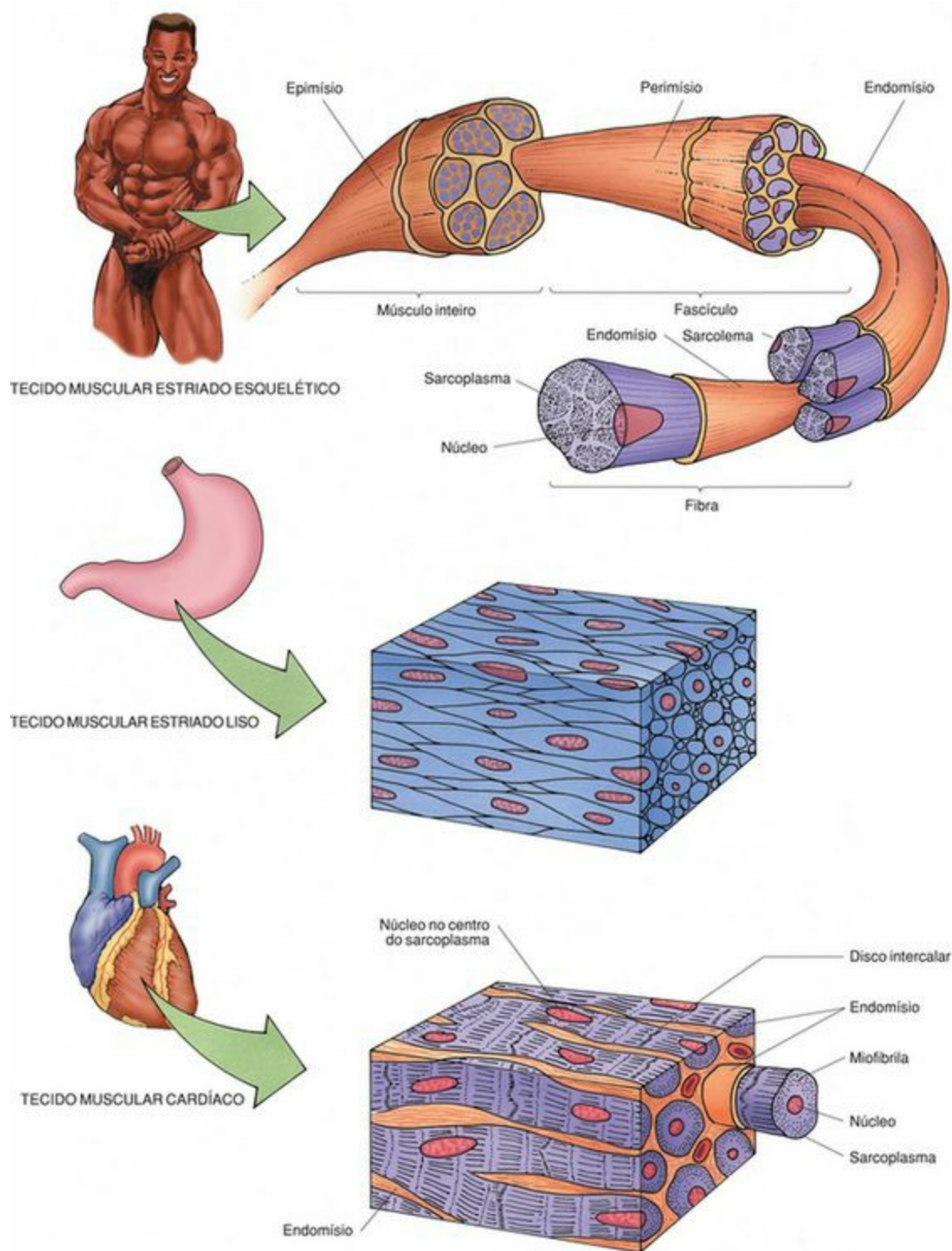


Figura 8-2 Os três tipos de tecidos musculares. *Acima*, tecido muscular estriado esquelético; *centro*, tecido muscular estriado liso; *abaixo*, tecido muscular cardíaco.

Como estes elementos do tecido conjuntivo propriamente dito são interconectados, as forças contráteis exercidas por células musculares individuais são transferidas a eles. Tendões e aponeuroses, os quais conectam o tecido muscular ao tecido ósseo e a outros tecidos, são contínuos com os envoltórios de tecido conjuntivo da massa muscular, e, portanto, atuam no aproveitamento das forças contráteis para a realização de movimentos.

Microscopia Óptica

Ao microscópio óptico, as fibras musculares esqueléticas aparecem como longas células cilíndricas e multinucleadas, cujos núcleos estão localizados periféricamente.

As fibras musculares estriadas esqueléticas são células multinucleadas, com seus numerosos núcleos localizados periféricamente, logo abaixo da membrana plasmática (Fig. 8-3). Cada célula é revestida pelo endomísio, cujas delicadas fibras reticulares entremeiam-se com as fibras reticulares das células musculares adjacentes. Pequenas **células satélites**, as quais apresentam um único núcleo e que atuam como células regenerativas, estão localizadas em depressões rasas na superfície das células musculares, compartilhando da lâmina externa da célula muscular. A rede de cromatina do núcleo da célula satélite é mais densa e grosseira do que a dos núcleos das fibras musculares.

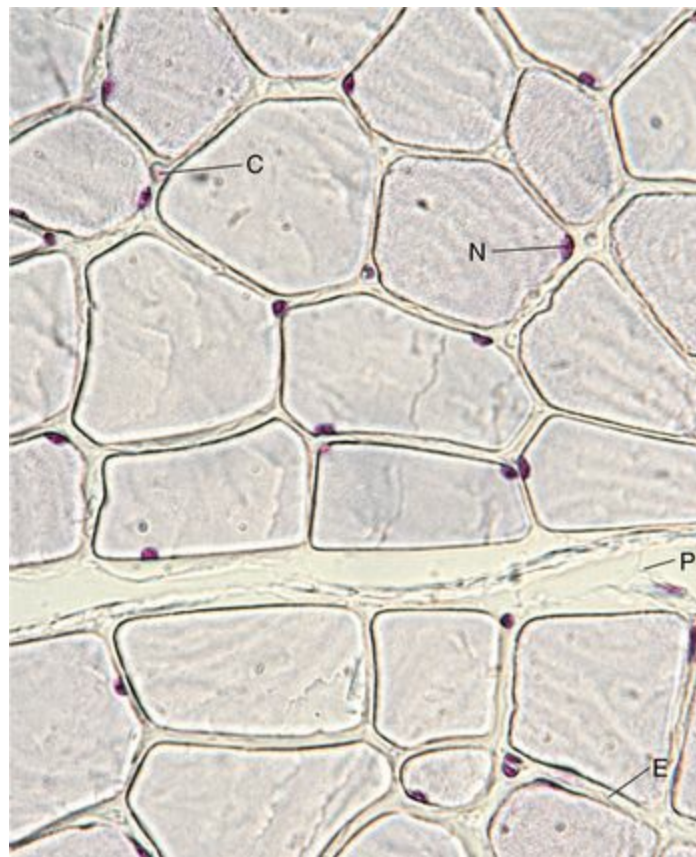


Figura 8-3 Fotomicrografia de um corte transversal de fibras musculares estriadas esqueléticas (540×). Note a localização periférica dos núcleos (N), assim como os capilares (C) localizados em meio aos delicados componentes de tecido conjuntivo do endomísio (E). Observe também o perimísio (P), o qual envolve feixes de fibras musculares.

Grande parte do sarcoplasma das células do tecido muscular estriado é ocupada por arranjos longitudinais de **miofibrilas** cilíndricas, cada uma medindo de 1 a 2 μm de diâmetro (Fig. 8-4). Estas se estendem por todo o comprimento da célula e estão precisamente alinhadas umas às outras adjacentes no sarcoplasma. Este arranjo estritamente paralelo das miofibrilas é responsável pelas estriações transversais com faixas claras e escuras que são características das fibras musculares estriadas esqueléticas vistas em corte longitudinal (Fig. 8-1).

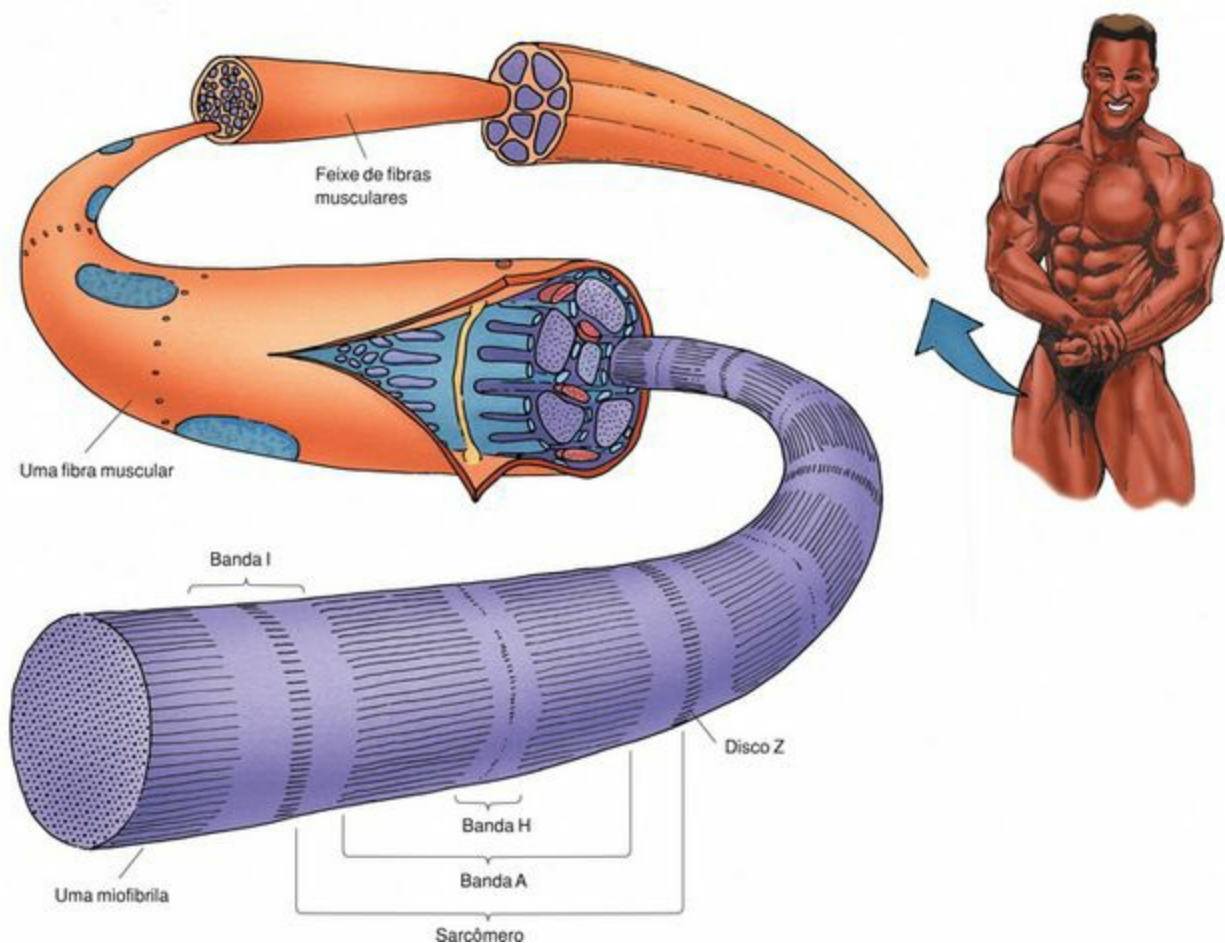


Figura 8-4 Organização das miofibrilas e dos sarcômeros no interior de uma célula muscular estriada esquelética. Note que todo o músculo é revestido por um espesso tecido conjuntivo, conhecido como epimísio, o qual fornece componentes mais delicados de tecido conjuntivo frouxo que formam o perimísio, que por sua vez envolve feixes de fibras musculares estriadas esqueléticas. Cada célula muscular estriada esquelética individual é envolvida por componentes conjuntivos ainda mais delicados, constituindo o endomísio. As fibras musculares estriadas esqueléticas possuem um sarcolema que emite invaginações tubulares (túbulos T) para o interior do sarcoplasma e que são flanqueadas por cisternas terminais do retículo sarcoplasmático. Os elementos contráteis da fibra muscular estriada esquelética estão organizados em unidades cilíndricas distintas denominadas miofibrilas. Cada miofibrila é composta por milhares de sarcômeros com suas características bandas A, I e H e disco Z.

As faixas escuras são conhecidas como **bandas A** (anisotrópicas quando vistas à luz polarizada) e as faixas claras são conhecidas como **bandas I** (isotrópicas quando vistas à luz polarizada). O

centro de cada banda A é ocupado por uma área pálida, a **banda H**, a qual é dividida por uma delgada **linha M**. Cada banda I é dividida por uma delgada linha escura, o **disco Z** (ou **linha Z**). A região das miofibrilas entre dois discos Z sucessivos, conhecida como **sarcômero**, mede 2,5 μm de comprimento e é considerada como a unidade contrátil das fibras musculares esqueléticas (Fig. 8-5; veja também a Fig. 8-4).

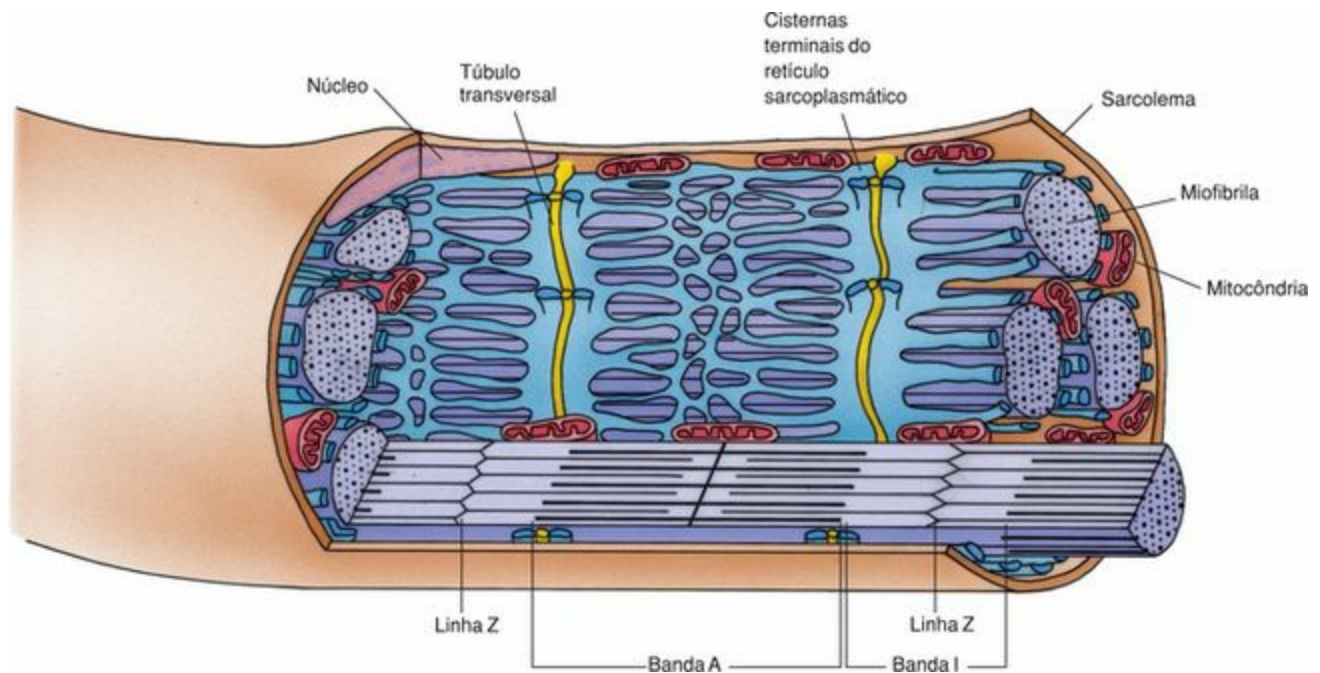


Figura 8-5 Organização das triádes e dos sarcômeros de uma fibra muscular estriada esquelética. Note que na fibra muscular estriada esquelética as triádes estão sempre localizadas nas junções entre as bandas A e I, permitindo a liberação rápida de íons cálcio das cisternas terminais do retículo sarcoplasmático exatamente na região onde a interação entre os miofilamentos delgados e espessos pode produzir o encurtamento eficaz dos sarcômeros. Observe a presença de mitocôndrias ao redor da periferia das miofibrilas.

Durante a contração muscular, as várias estriações transversais se comportam de maneira característica. A banda I se torna mais estreita, a banda H desaparece, e os discos Z se aproximam uns dos outros (aproximando a interface entre as bandas A e I), porém a largura da banda A permanece inalterada.

Ultra-estrutura das Fibras Musculares Estriadas Esqueléticas

A microscopia eletrônica tem sido bastante útil em revelar o valor funcional e morfológico das estriações transversais das fibras musculares estriadas esqueléticas e de outros componentes estruturais.

Túbulos T e Retículo Sarcoplasmático

Os túbulos T e o retículo sarcoplasmático são componentes essenciais envolvidos na contração das fibras musculares estriadas esqueléticas.

A ultra-estrutura do sarcolema é similar à de outras membranas plasmáticas. Contudo, uma característica distinta desta membrana é sua continuidade para o interior da fibra muscular estriada esquelética sob a forma de numerosos **túbulos T** (ou **túbulos transversais**), longas invaginações tubulares que se dispõem por entre as miofibrilas (Fig. 8-5).

Nas fibras musculares estriadas esqueléticas de mamíferos, os túbulos T passam transversalmente pela fibra e se dispõem exatamente no plano de junção entre as bandas A e I. Estes túbulos se ramificam e se anastomosam, mas normalmente permanecem em um plano único; por isso, cada sarcômero possui dois conjuntos de túbulos T, um em cada interface das bandas A e I. Deste modo, os túbulos T se estendem profundamente pelo interior da fibra e facilitam a condução de ondas de despolarização ao longo do sarcolema (Figs. 8-6 e 8-7).



Figura 8-6 Eletromicrografia de um corte longitudinal de uma fibra muscular esquelética de rato (19.330×).

(Cortesia do Dr. J. Strum.)



Figura 8-7 Eletromicrografia de tríades e do retículo sarcoplasmático em uma fibra muscular estriada esquelética (57.847×). Um túbulo T (t) e as cisternas terminais do retículo sarcoplasmático (S) estão evidentes. Note o corte transversal de um túbulo T flanqueado por cisternas terminais (*seta*).

(De Leeson TS, Leeson CR, Papparo AA. *Text/Atlas of Histology*. Philadelphia, WB Saunders, 1998.)

Associado a esse sistema de túbulos T está o **retículo sarcoplasmático**, o qual é mantido em íntimo contato com as bandas A e I, assim como com os túbulos T. O retículo sarcoplasmático, o qual armazena cálcio intracelular, forma uma trama de túbulos anastomosados e interconectados em torno de cada miofibrila e apresenta **cisternas terminais** dilatadas ao nível de cada junção entre as bandas A e I. Deste modo, duas dessas cisternas estão sempre em íntima aposição a um túbulo T, formando uma **tríade** na qual um túbulo T é ladeado por duas cisternas terminais. Esse arranjo possibilita que uma onda de despolarização se espalhe, quase que instantaneamente, a partir da superfície do sarcolema por toda a célula, alcançando as cisternas terminais, as quais possuem canais de liberação de cálcio **voltagem-de-pendentes (pés juncionais)** em sua membrana.

O retículo sarcoplasmático regula a contração muscular através do controle do seqüestro (levando ao relaxamento) e da liberação (levando à contração) de íons cálcio (Ca^{2+}) no interior do sarcoplasma. A liberação de íons cálcio é iniciada por uma onda de despolarização transmitida pelos túbulos T, resultando na abertura dos canais de liberação de cálcio das cisternas terminais, culminado na liberação de íons cálcio no citosol nas proximidades das miofibrilas.

As miofibrilas são mantidas paralelas umas às outras por filamentos intermediários de desmina e vimentina, os quais firmam a periferia dos discos Z de miofibrilas adjacentes umas às outras. Estes feixes de miofibrilas estão afixados à face citoplasmática do sarcolema por várias proteínas, incluindo a **distrofina**, uma proteína que se liga à actina.

No interior do sarcolema e entremeadas por entre as miofibrilas estão numerosas mitocôndrias

alongadas com muitas cristas altamente interdigitantes. As mitocôndrias podem estar paralelas ao eixo longitudinal da miofibrila ou se enovelar ao redor da miofibrila. Além disso, muitas mitocôndrias estão localizadas logo abaixo do sarcoplasma.

Organização Estrutural das Miofibrilas

As miofibrilas são compostas por miofilamentos espessos e delgados intercalados.

A microscopia eletrônica revela o mesmo padrão de bandejamento com estriações transversais conforme observado à microscopia óptica, porém revelando também a presença de **miofilamentos grossos e miofilamentos delgados**, dispostos paralelamente, intercalados e em formato de bastão. Os miofilamentos espessos (com 15 nm em diâmetro e 1,5 µm de comprimento) são compostos de **miosina II**, enquanto os miofilamentos delgados (com 7 nm em diâmetro e 1,0 µm de comprimento) são compostos principalmente de **actina**.

Os miofilamentos delgados se originam no disco Z e se projetam em direção ao centro de dois sarcômeros adjacentes, portanto, apontando para direções opostas. Sendo assim, um único sarcômero possui dois grupos de arranjos paralelos de miofilamentos delgados, cada um deles afixado a um disco Z, com todos os filamentos de cada grupo apontados para o centro do sarcômero ([Fig. 8-8](#)). Os miofilamentos espessos também formam arranjos paralelos, dispondo-se de forma entremeada por entre os miofilamentos delgados numa organização específica.

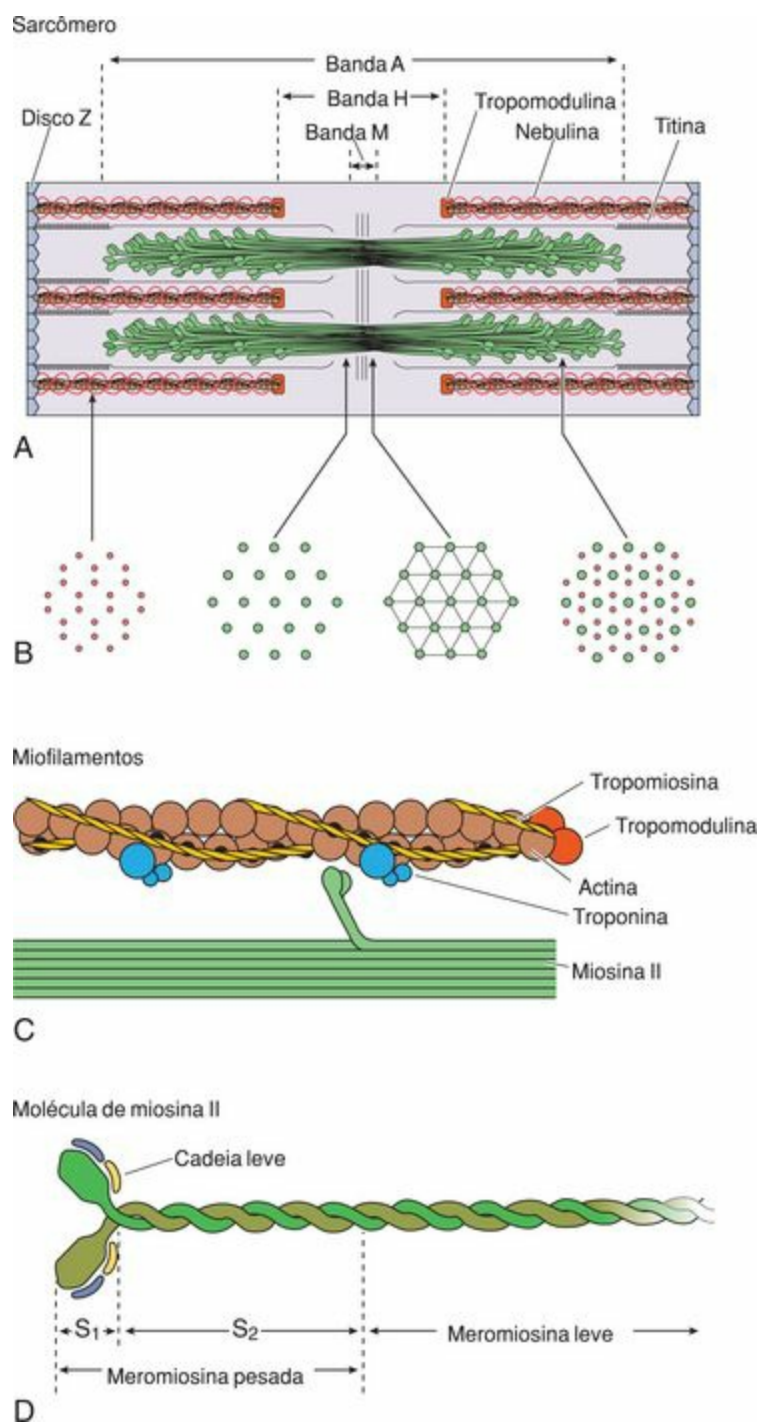


Figura 8-8 O sarcômero e seus componentes. A, As moléculas de miosina estão dispostas em um arranjo antiparalelo de tal forma que suas cabeças sejam projetadas a partir de cada extremidade do miofilamento espesso, e cada um destes seja mantido em sua posição por quatro moléculas de titina que se estendem do disco Z ao centro do miofilamento espesso na altura da linha M. Além disso, cada miofilamento delgado é mantido em sua devida posição por moléculas de nebulina que se estendem do disco Z até a extremidade distal do miofilamento delgado. B, Cortes transversais de um sarcômero nas regiões indicadas. Cada miofilamento espesso é circundado de forma equidistante por seis miofilamentos delgados, de modo que existam sempre dois miofilamentos delgados entre miofilamentos espessos adjacentes. C, Miofilamentos (delgados e espessos). Cada miofilamento delgado é composto por duas cadeias de actina F, onde cada actina F é composta de várias moléculas de actina G polimerizadas em uma maneira “cabeça-cauda”. Cada sulco de um miofilamento delgado é ocupado por uma proteína linear denominada tropomiosina;

estas proteínas estão posicionadas de modo a bloquear o sítio de ligação de cada molécula de actina G com a miosina. Ademais, uma molécula constituída por três subunidades, a troponina, está associada a cada molécula de tropomiosina. Quando a subunidade TnC da troponina se liga ao cálcio, a mudança na conformação da molécula de troponina empurra a tropomiosina para mais profundamente no sulco, expondo os sítios de ligação da actina G com a miosina, assim permitindo que a contração muscular ocorra. D, Molécula de miosina II. Cada molécula de miosina II é composta por duas cadeias leves e duas cadeias pesadas. As cadeias pesadas podem ser clivadas pela tripsina em meromiosina leve e meromiosina pesada, e cada molécula de meromiosina pesada pode ser clivada pela papaína em fragmentos S₁ e S₂.

Em uma fibra muscular estriada esquelética relaxada, os miofilamentos espessos não se estendem por todo o comprimento do sarcômero, e os miofilamentos delgados, que se projetam a partir de dois discos Z do sarcômero, não se encontram na região mediana do sarcômero. Portanto, existem regiões em cada sarcômero, a cada lado do disco Z, onde somente miofilamentos delgados estão presentes. Estas porções adjacentes a dois sarcômeros sucessivos correspondem à banda I vista à microscopia óptica; por exemplo, a região de cada sarcômero na qual está contida toda a extensão dos miofilamentos espessos é a banda A, e a zona no centro da banda A, a qual é desprovida de miofilamentos delgados, é a banda H. Como visto anteriormente, a banda H é dividida pela linha M, composta por **miomesina**, **proteína C** e outras proteínas ainda pouco caracterizadas que interconectam os miofilamentos espessos a fim de manter seu específico arranjo em trama (Tabela 8-2).

Tabela 8-2 Proteínas Associadas ao Músculo Esquelético

Proteína	Peso Molecular (em kDa)	Subunidades e seus Pesos Moleculares	Função
Miosina II	510	Duas cadeias pesadas, 222 kDa cada; dois pares de cadeias leves, 18 kDa e 22 KDa	Principal proteína do miofilamento espesso; sua interação com a actina hidrolisa o ATP e produz contração
Miomesina	185	Nenhuma	Une transversalmente os miofilamentos espessos que estão próximos uns dos outros na altura da linha M
Titina	2.500	Nenhuma	Forma uma trama elástica que ancora os miofilamentos espessos aos discos Z
Proteína C	140	Nenhuma	Liga os miofilamentos espessos à linha M
Actina G	42	Nenhuma	Polimeriza-se para formar os filamentos delgados de actina F; a interação das moléculas de actina G com a miosina II auxilia na hidrólise de ATP, resultando em contração
Tropomiosina	64	Duas cadeias, 32 kDa cada	Ocupa os sulcos dos miofilamentos delgados
Troponina	78	TnC, 18 kDa TnT, 30 kDa TnI, 30 kDa	Une-se ao cálcio Une-se à tropomiosina Une-se à actina, inibindo assim a interação actina-miosina
α -Actinina	190	Duas unidades, 95 kDa cada	Ancora as extremidades mais dos miofilamentos delgados ao disco Z
Nebulina	600	Nenhuma	Proteína do disco Z que pode auxiliar a α -actinina na ancoragem dos miofilamentos delgados ao disco Z
Cap Z			Forma parte do disco Z e recobre a extremidade mais do miofilamento espesso
Tropo-modulina	43		Recobre a extremidade menos do miofilamento delgado

ATP, trifosfato de adenosina; kDa, quilodálton.

Durante a contração, os miofilamentos delgados e espessos não se encurtam. Em vez disso, os dois discos Z nas extremidades dos sarcômeros se aproximam no momento em que os miofilamentos delgados deslizam por sobre os miofilamentos espessos (**teoria do deslizamento dos miofilamentos de Huxley**). Portanto, quando a contração ocorre, o movimento dos miofilamentos delgados em direção ao centro do sarcômero cria uma grande sobreposição entre os dois grupos de miofilamentos, efetivamente reduzindo a espessura das bandas I e H, mas sem influenciar a espessura da banda A.

O arranjo dos miofilamentos espessos e delgados possui uma relação constante e específica. Nas células musculares estriadas esqueléticas de mamíferos, cada miofilamento espesso é circundado, de forma equidistante, por seis filamentos delgados. Cortes transversais da região de sobreposição entre os miofilamentos delgados e espessos mostram um padrão hexagonal, sendo o centro ocupado por um miofilamento espesso (Fig. 8-9; veja também a Fig. 8-8). Os miofilamentos espessos estão separados uns dos outros por uma distância de 40 a 50 nm, ao passo que a distância entre os miofilamentos espessos e delgados é somente de 15 a 20 nm.

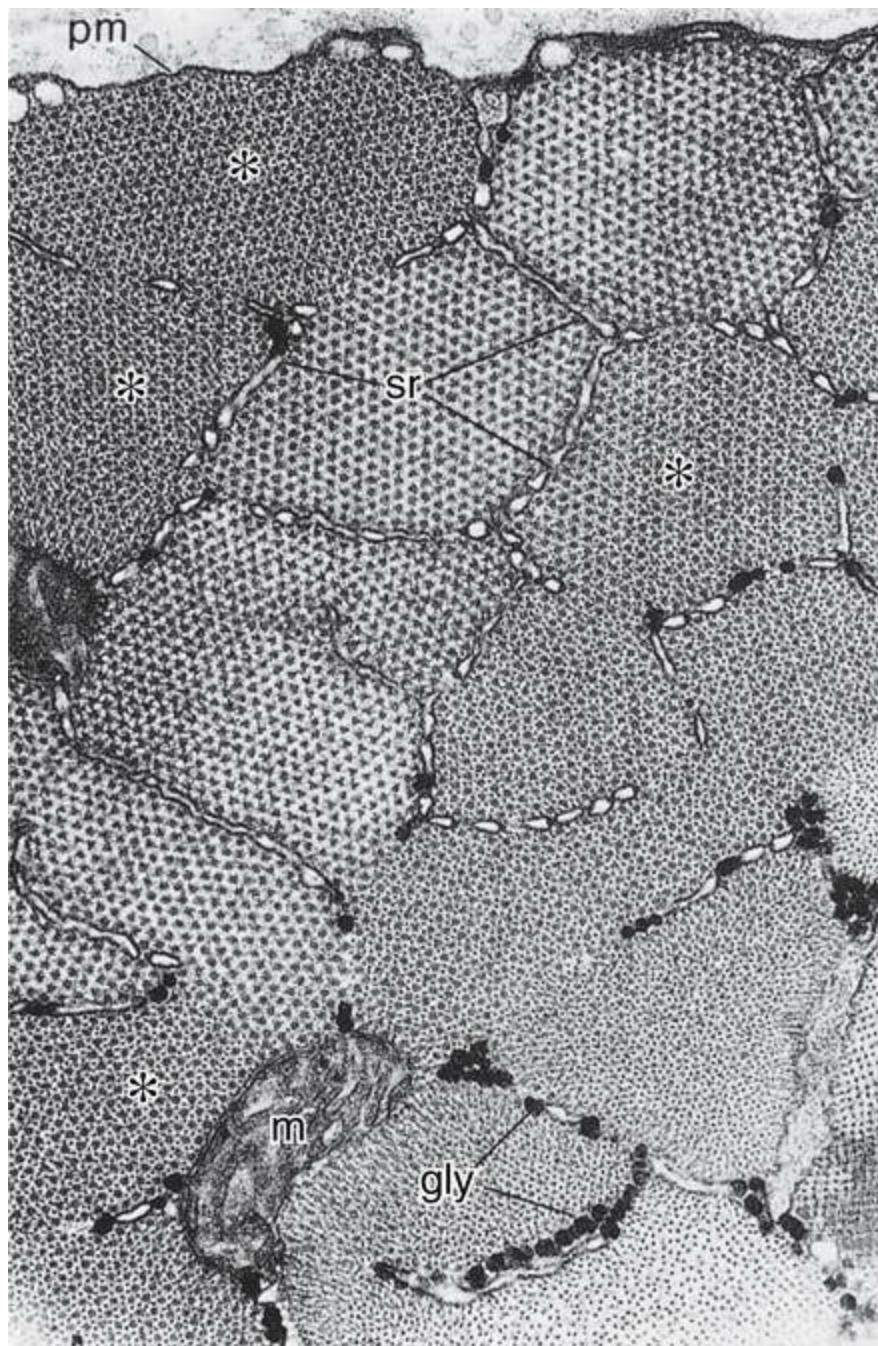


Figura 8-9 Eletromicrografia de um corte transversal de uma fibra muscular estriada esquelética. Os *ast eris cos* representam os miofilamentos delgados e espessos; gly, glicogênio; m, mitocôndria; sr, retículo sarcoplasmático; pm, membrana plasmática.

(Eletromicrografia cedida por cortesia de Dr. C. Peracchia; in Hopkins CR: Structure and Function of Cells. Philadelphia, WB Saunders, 1978.)

A organização estrutural das miofibrilas é mantida principalmente por cinco tipos de proteínas:

Titina

α -Actinina

Cap Z

Nebulina Tropomodulina

Os miofilamentos espessos estão posicionados de forma precisa dentro do sarcômero com o

auxílio da titina, uma grande proteína linear e elástica. Duas moléculas de **titina** se estendem a partir de cada metade de um miofilamento espesso até o disco Z adjacente; assim, quatro moléculas de titina ancoram um miofilamento espesso entre dois discos Z de cada sarcômero.

Os miofilamentos delgados são mantidos em paralelo por uma proteína em forma de bastão denominada **α -actinina**, um componente do disco Z que pode unir filamentos delgados em arranjos paralelos. A extremidade mais (*plus*) do miofilamento delgado é mantida no lugar por uma proteína conhecida como **Cap Z**, que também impede a adição ou retirada de moléculas de actina G para dentro ou fora do próprio miofilamento delgado, atuando, portanto, na manutenção do comprimento correto do miofilamento. Além disso, duas moléculas de **nebulina**, uma longa proteína nãoelástica, estão enoveladas em torno de todo o comprimento do miofilamento delgado, ancorando-o, portanto, ao disco Z e assegurando a manutenção do arranjo específico dos miofilamentos delgados. Ademais, a nebulina atua como uma “régua”, garantindo o comprimento preciso do miofilamento delgado. Ela é auxiliada nesta função pela proteína **tropomodulina**, um capuz na extremidade menos (*minus*) do miofilamento delgado que, da mesma forma que a Cap Z, impede a adição ou remoção de moléculas de actina G ([Tabela 8-2](#) e [Fig. 8-8](#)).

MIOFILAMENTOS ESPESSOS

Os miofilamentos espessos são compostos por moléculas de miosina II unidas umas às outras em suas extremidades.

Cada miofilamento espesso é composto por 200 a 300 moléculas de miosina II. Cada molécula de **miosina II** (com 150 nm em comprimento e 2 a 3 nm de diâmetro) é composta por duas **cadeias pesadas** idênticas e dois pares de **cadeias leves**. As cadeias pesadas se assemelham a dois tacos de golfe, cujas cadeias polipeptídicas em formato de bastão estão enoveladas umas às outras de modo a constituir uma α -hélice. As cadeias pesadas podem ser clivadas pela tripsina em:

Meromiosina leve, formada por uma cauda em formato de bastão composta pela maior parte das duas cadeias polipeptídicas, também em formato de bastão, enoveladas uma na outra

Meromiosina pesada, formada por duas cabeças globulares com as porções proximais curtas remanescentes das duas cadeias polipeptídicas em formato de bastão enoveladas uma na outra

A meromiosina leve atua na organização propriamente dita das moléculas no miofilamento espesso bipolar. A meromiosina pesada é clivada pela papaína em duas metades globulares (**S₁**) e em um curto segmento helicoidal em forma de bastão (**S₂**) ([Fig. 8-8](#)). O subfragmento S₁ se liga ao **trifosfato de adenosina (ATP)** e atua na formação de pontes cruzadas entre os miofilamentos delgados e espessos. As cadeias leves (não devem ser confundidas com a meromiosina leve) são de dois tipos e cada um dos tipos é associado a cada subfragmento S₁ da molécula de miosina II. Para cada cadeia pesada, portanto, há duas cadeias leves. Uma molécula de miosina II é composta por duas cadeias pesadas e quatro cadeias leves.

As moléculas de miosina II estão intimamente compactadas em um arranjo específico no miofilamento espesso. Elas estão alinhadas de uma maneira paralela, porém desnivelada, espaçadas a intervalos regulares, dispostas em uma organização “cabeçacauda”, de modo que o meio de cada miofilamento espesso seja composto exclusivamente por regiões de cauda, enquanto as duas extremidades dos miofilamentos espessos sejam compostas tanto por cabeças como por caudas. A orientação espacial das moléculas de miosina II permite que a meromiosina pesada se projete a partir do miofilamento espesso em um ângulo de 60 graus relativo a meromiosina pesada adjacente, de modo que as regiões da cabeça sempre estejam voltadas para os miofilamentos delgados.

Cada molécula de miosina II parece ter duas regiões flexíveis, uma na junção entre a meromiosina pesada e a meromiosina leve, e a outra na junção entre os subfragmentos S₁ e S₂. A região flexível entre as meromiosinas pesada e leve permite que cada molécula de miosina II esteja em contato com o miofilamento delgado, formando uma ponte cruzada entre os dois tipos de miofilamentos. Como será discutido posteriormente, a região flexível entre os subfragmentos S₁ e S₂ permite que a molécula de miosina II arraste o miofilamento delgado, progressivamente, em direção ao centro do sarcômero.

MIOFILAMENTOS DELGADOS

Os miofilamentos delgados são compostos por duas cadeias de filamentos de actina F enroladas uma sobre a outra em associação com a tropomiosina e a troponina.

O principal componente de cada miofilamento delgado é a **actina F**, um polímero de unidades globulares de **actina G**. Embora as moléculas de actina G sejam globulares, elas estão todas polimerizadas na mesma orientação espacial, impondo uma específica polaridade ao miofilamento. A **extremidade mais** de cada miofilamento está ligada ao disco Z pela α -actinina; a **extremidade menos** se estende em direção ao centro do sarcômero. Cada molécula de actina G também contém um **sítio ativo**, onde a região da cabeça (subfragmento S1) da miosina II se liga. Duas cadeias da actina F se entrelaçam fortemente uma ao redor da outra formando uma firme hélice (com periodicidade de 36 nm) como dois cordões de pérolas (Fig. 8-8).

Ao longo do trajeto da dupla hélice de actina F ocorrem dois sulcos rasos. **Moléculas de tropomiosina**, de formato semelhante a lápis, com cerca de 40 nm de comprimento, se polimerizam para formar filamentos unidos em sentido “cabeça-cauda” que ocupam os sulcos rasos da dupla hélice de actina. Por uma leve sobreposição, a tropomiosina associada ao miofilamento delgado recobre os sítios ativos nas moléculas de actina.

A aproximadamente 25 a 30 nm a partir da porção inicial de cada molécula de tropomiosina encontra-se uma única **molécula de troponina**, a qual contém três polipeptídeos globulares (ou três subunidades): TnT, TnC e TnI. A subunidade **TnT** une a molécula inteira de troponina à tropomiosina; a subunidade **TnC** possui grande afinidade pelo cálcio; e a **TnI** se liga à actina, impedindo a interação entre a actina e a miosina II. A ligação do cálcio à subunidade TnC induz a uma mudança conformacional da tropomiosina, expondo os sítios ativos previamente bloqueados no miofilamento de actina de modo que as moléculas de miosina II possam ser flexionadas, formando pontes cruzadas, e de modo que as porções S1 (cabeças da miosina) possam se unir aos sítios ativos na molécula de actina (veja adiante).

Contração e Relaxamento Musculares

A contração muscular obedece à lei do tudo-ou-nada e é seguida pelo relaxamento muscular.

A contração reduz de forma efetiva o comprimento de repouso da fibra muscular em um valor que é igual à soma de todos os encurtamentos que ocorrem em todos os sarcômeros de uma única célula muscular. O processo de contração, normalmente iniciado por impulsos nervosos, obedece à **lei do tudo-ou-nada**, na qual uma única fibra muscular ou se contrai em resposta a um estímulo, ou não responde de forma alguma. A força de contração de um músculo anatômico completo, como o bíceps, ocorre em função do número de fibras musculares que se contraem. O estímulo é transmitido por uma junção neuromuscular. Durante a contração muscular, os miofilamentos delgados deslizam por entre os miofilamentos espessos, como proposto pela **teoria do deslizamento dos miofilamentos de Huxley**.

A seguinte sequência de eventos leva à contração das fibras musculares estriadas esqueléticas:

Um impulso, gerado ao longo do sarcolema, é transmitido ao interior das fibras através dos túbulos T, onde ele é conduzido para as cisternas terminais do retículo sarcoplasmático (Fig. 8-5).

Os íons cálcio deixam as cisternas terminais através de **canais de liberação de cálcio voltagem-dependentes**, entram no citosol, e se ligam à subunidade TnC da troponina, alterando sua conformação.

A mudança conformacional da troponina altera a posição da tropomiosina para uma posição mais profunda no sulco da actina F, revelando o sítio ativo (sítio de ligação com a miosina) na molécula de actina.

O ATP presente no subfragmento S1 da miosina II é hidrolisado, mas tanto o difosfato de adenosina (ADP) quanto o fosfato inorgânico (P_i) resultantes desta hidrólise ainda permanecem ligados ao subfragmento S1. Este complexo se liga ao sítio ativo da actina (Fig. 8-10).

O P_i é liberado, resultando não somente em uma forte ligação entre a actina e a miosina II, mas também em uma alteração conformacional do subfragmento S1.

A molécula de ADP também é liberada, e o miofilamento delgado é arrastado em direção ao centro do sarcômero (“golpe de força”).

Uma nova molécula de ATP se une ao subfragmento S1, causando a desconexão entre a actina e a miosina II.

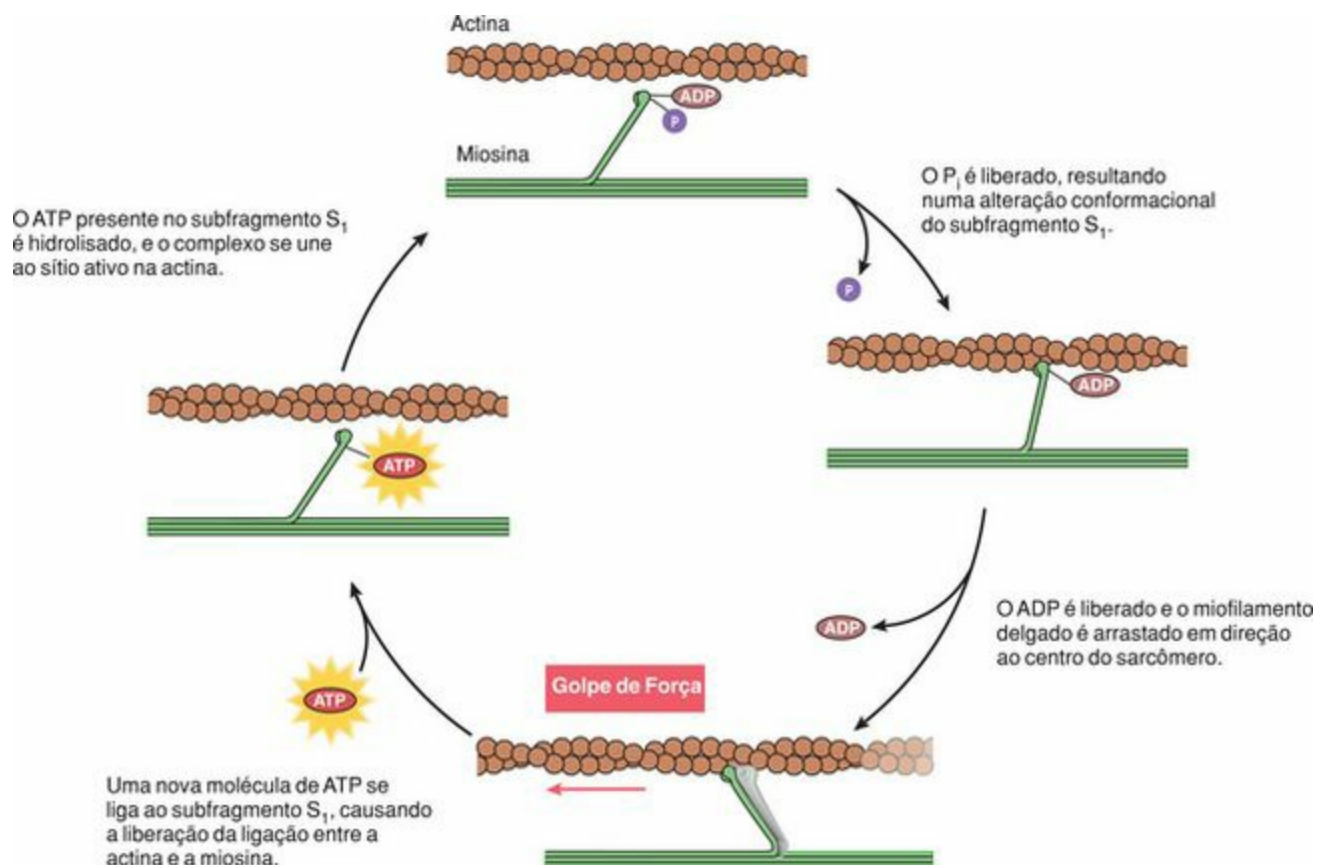


Figura 8-10 O papel do trifosfato de adenosina (ATP) na contração muscular. ADP, difosfato de adenosina; P, fosfato; P_i , fosfato inorgânico; subfragmento S1, fragmento da miosina.

Os ciclos de ligação e desconexão devem ser repetidos inúmeras vezes para que a contração seja completada. Cada ciclo de ligação e desconexão requer ATP para a conversão de energia química em movimento.

CORRELAÇÕES CLÍNICAS

Logo após a morte de um animal, ou de um ser humano, as articulações se tornam imóveis. Esse enrijecimento das articulações é conhecido como ***rigor mortis*** (rigidez cadavérica) e, dependendo da temperatura do ambiente, ele pode durar por até 3 dias. Como as células mortas são incapazes de produzir ATP, a dissociação entre os miofilamentos delgados e espessos não pode ocorrer, e as cabeças da miosina permanecerão unidas aos sítios ativos das moléculas de actina até que o músculo comece a se decompor. O tempo de morte pode ser estimado pelo estado do *rigor mortis*, quando este está correlacionado aos registros das flutuações da temperatura ambiente. É interessante notar que os músculos faciais são os primeiros a sofrer *rigor mortis*, e sua rigidez máxima ocorre de 12 a 24 horas após a morte.

Enquanto a concentração de cálcio citosólico estiver elevada o suficiente, os miofilamentos de actina permanecem em estado ativo e os ciclos de contração continuam. Uma vez que o impulso estimulante cesse, o relaxamento muscular ocorre, envolvendo uma inversão das etapas que levaram à contração.

Primeiramente, bombas de cálcio na membrana do retículo sarcoplasmático devolvem ativamente os íons Ca^{2+} para as cisternas terminais, onde os íons são ligados à proteína calsequestrina. Os níveis reduzidos de Ca^{2+} no citosol causam a desconexão do Ca^{2+} da TnC; em seguida, a tropomiosina retorna à posição na qual ela recobre o sítio ativo da actina, impedindo a interação da actina com a miosina II.

Fontes de Energia para a Contração Muscular

As fontes de energia para a contração muscular são o sistema de energia fosfogênico, a glicólise e o sistema energético aeróbico.

Devido ao fato de que o processo de contração muscular consome uma grande quantidade de energia, as células musculares estriadas esqueléticas mantêm uma alta concentração de componentes ricos em energia, tais como o ATP e o fosfato de creatina (ou fosfocreatina). Tanto a fosfocreatina quanto o ATP possuem ligações de fosfato ricas em energia, e por isso constituem o **sistema de energia fosfogênico**, podendo fornecer energia por cerca de um total de 9 segundos de atividade muscular máxima (3 segundos para o ATP e 6 segundos para a fosfocreatina).

Uma quantidade de energia adicional pode ser derivada do metabolismo anaeróbico do glicogênio (**glicólise**), o qual resulta na formação e no acúmulo de ácido láctico. Isto é conhecido como o sistema glicogênio-ácido láctico. Esse sistema fornece cerca de 90 a 100 segundos de energia de máxima contração muscular.

O terceiro sistema, conhecido como **sistema energético aeróbico**, utiliza a dieta normal para a produção de ATP. O sistema aeróbico não é capaz de sustentar a contração muscular máxima, mas é capaz de suprir a atividade muscular normal indefinidamente se a ingestão de alimentos é mantida e os nutrientes persistem no organismo.

O ATP é produzido através da fosforilação oxidativa no interior das abundantes mitocôndrias das células musculares durante os períodos de inatividade ou de baixa atividade. Gotículas de lipídios e glicogênio, abundantes no sarcoplasma, também são prontamente convertidas em fontes de energia. Os três sistemas metabólicos das fibras musculares estriadas esqueléticas são utilizados para o suprimento das necessidades de energia do músculo, de acordo com seus diferentes tipos de atividades. Durante momentos de explosão da contração muscular, o ADP produzido é refosforilado por duas vias: (1) pela **glicólise**, que leva ao acúmulo de ácido láctico, e (2) pela transferência de fosfato de alta energia da fosfocreatina (sistema fosfogênico) catalisada pela **fosfocreatina-quinase**. Durante a atividade muscular prolongada, entretanto, há a utilização do sistema aeróbico de produção de energia.

Junções Miotendinosas

Os componentes de tecido conjuntivo propriamente dito associados às fibras musculares estriadas esqueléticas são contínuos com o tendão ao qual o músculo está fixado. Nas junções miotendinosas, as células musculares se tornam afiladas e com o sarcolema altamente pregueado. Fibras colágenas do tendão penetram profundamente nas depressões entre as pregas do sarcolema e provavelmente se tornam contínuas com as fibras reticulares do endomísio. No interior das células, os miofilamentos são ancorados à face interna do sarcolema de tal forma que a força de contração é transmitida às fibras colágenas do tendão.

Inervação do Músculo Esquelético

As células musculares estriadas esqueléticas e o neurônio motor que as inerva constituem uma unidade motora.

Cada músculo esquelético recebe pelo menos dois tipos de fibras nervosas: **motoras** e **sensoriais**. As fibras do nervo motor atuam no estímulo inicial da contração, enquanto as fibras sensoriais passam aos fusos neuromusculares (veja adiante). Além disso, fibras autônomas suprem os elementos vasculares do músculo esquelético. A especificidade da inervação motora é dependente do músculo inervado. Se o músculo atua de forma metódica, como alguns músculos do olho, um único neurônio motor pode ser responsável pela inervação de apenas cinco a 10 fibras musculares estriadas esqueléticas, ao passo que um músculo localizado na parede abdominal pode possuir até 1.000 fibras controladas por apenas um único neurônio motor. Cada neurônio motor e as fibras musculares que ele controla formam uma **unidade motora**. As fibras musculares de uma unidade motora se contraem em uníssono e seguem a lei do tudo-ou-nada da contração muscular.

Transmissão do Impulso na Junção Neuromuscular

A transmissão do impulso do neurônio motor para a fibra muscular estriada esquelética ocorre ao nível da junção neuromuscular.

As fibras motoras são **axônios mielínicos** dos **neurônios motores do tipo α** , os quais passam pelo tecido conjuntivo do músculo. O axônio se ramifica, até que, finalmente, perde sua bainha de mielina (mas não suas células de Schwann). O terminal de cada ramificação se torna dilatado e se transforma em uma **placa motora**, havendo uma placa motora individual para cada fibra muscular estriada esquelética. Cada uma destas junções entre um axônio e uma fibra muscular, conhecidas como **junções neuromusculares**, é composta de um terminal axônico, uma fenda sináptica, e pela membrana plasmática (sarcolema) da fibra muscular estriada esquelética (Figs. 8-11 a 8-13).

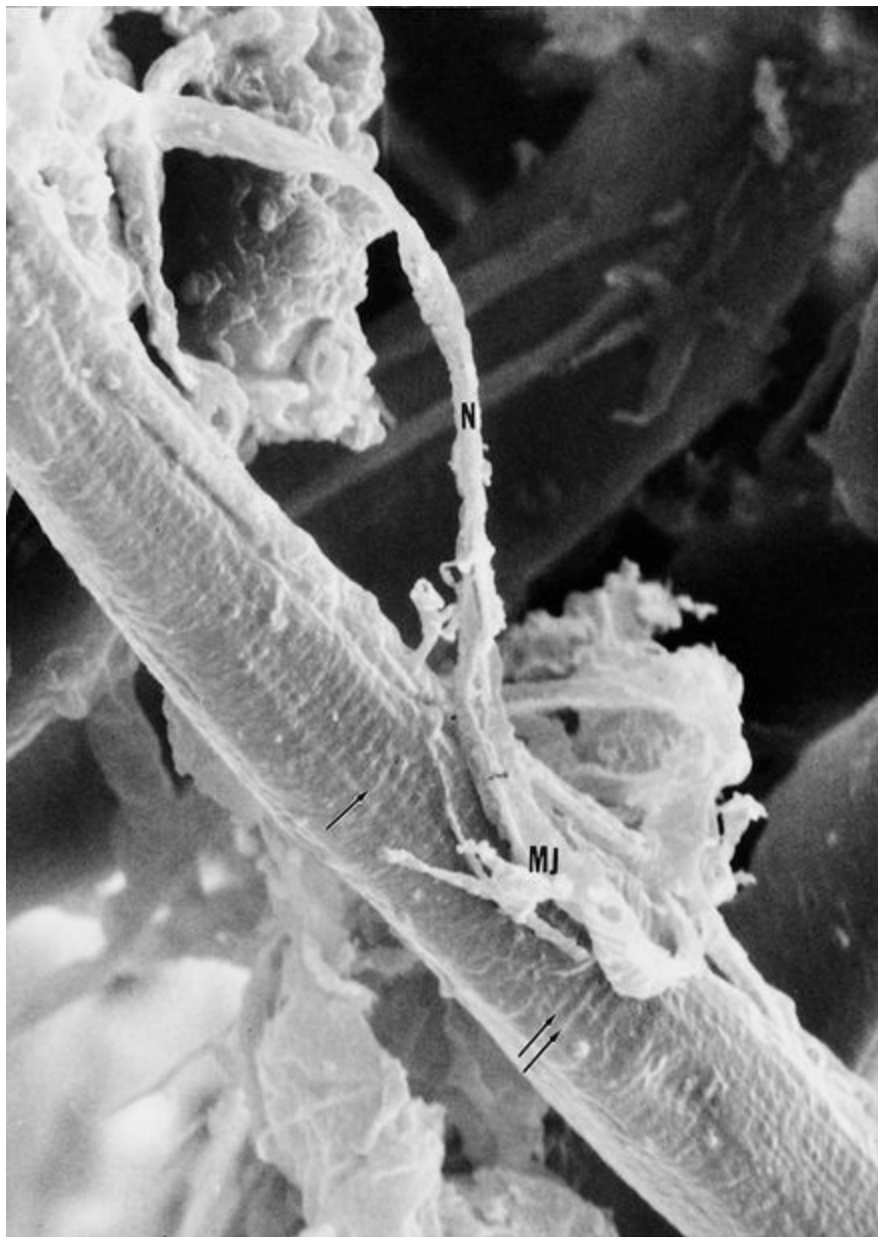


Figura 8-11 Eletromicrografia de varredura de uma junção neuromuscular (MJ) da língua de um gato (2.315×). N, fibra nervosa. As *setas* indicam as estriações.

(Cortesia de Dr. L. Litke.)

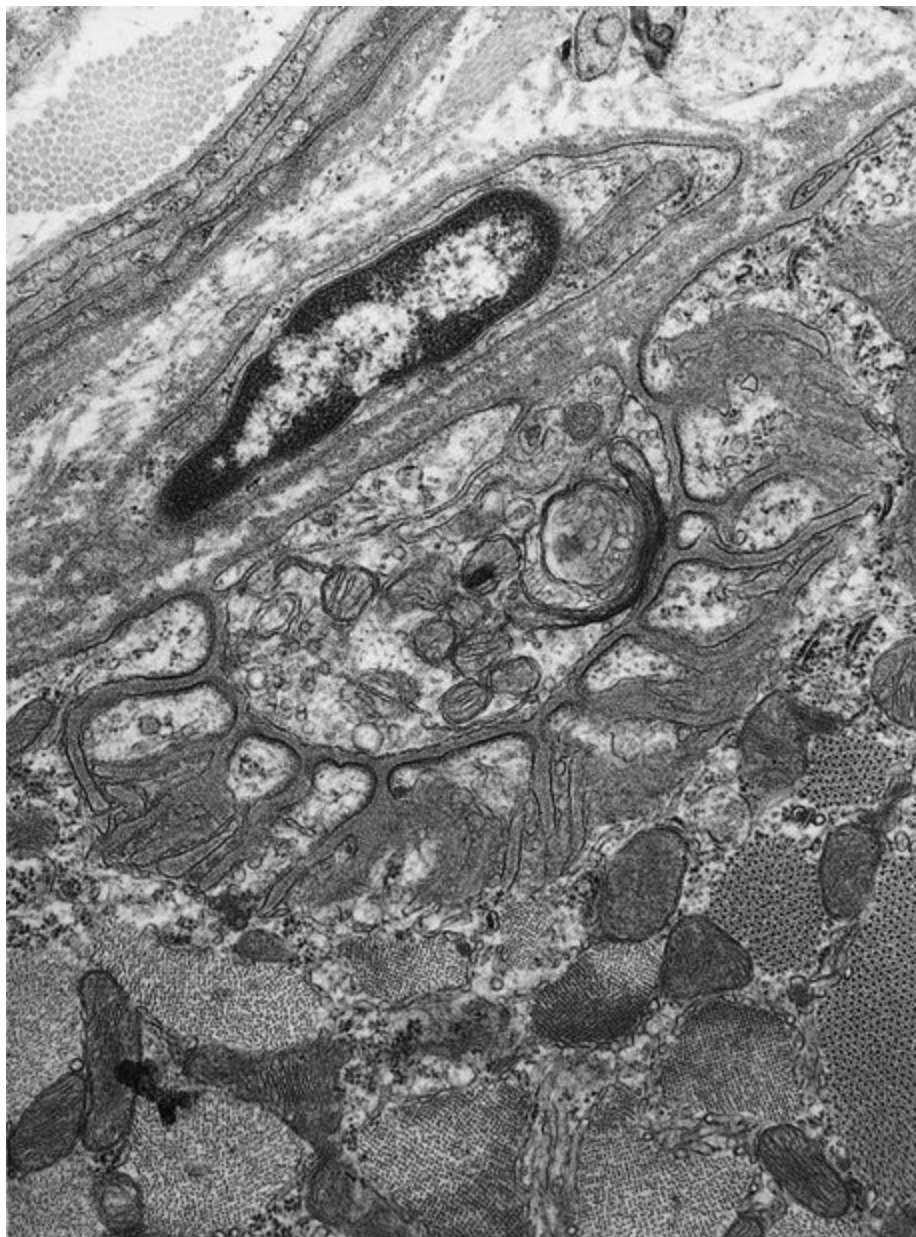


Figura 8-12 Eletromicrografia de uma junção neuromuscular de camundongo.

(De Feczko D, Klueber KM: Cytoarchitecture of muscle in a genetic model of murine diabetes. Am J Anat 182:224-240, 1988.)

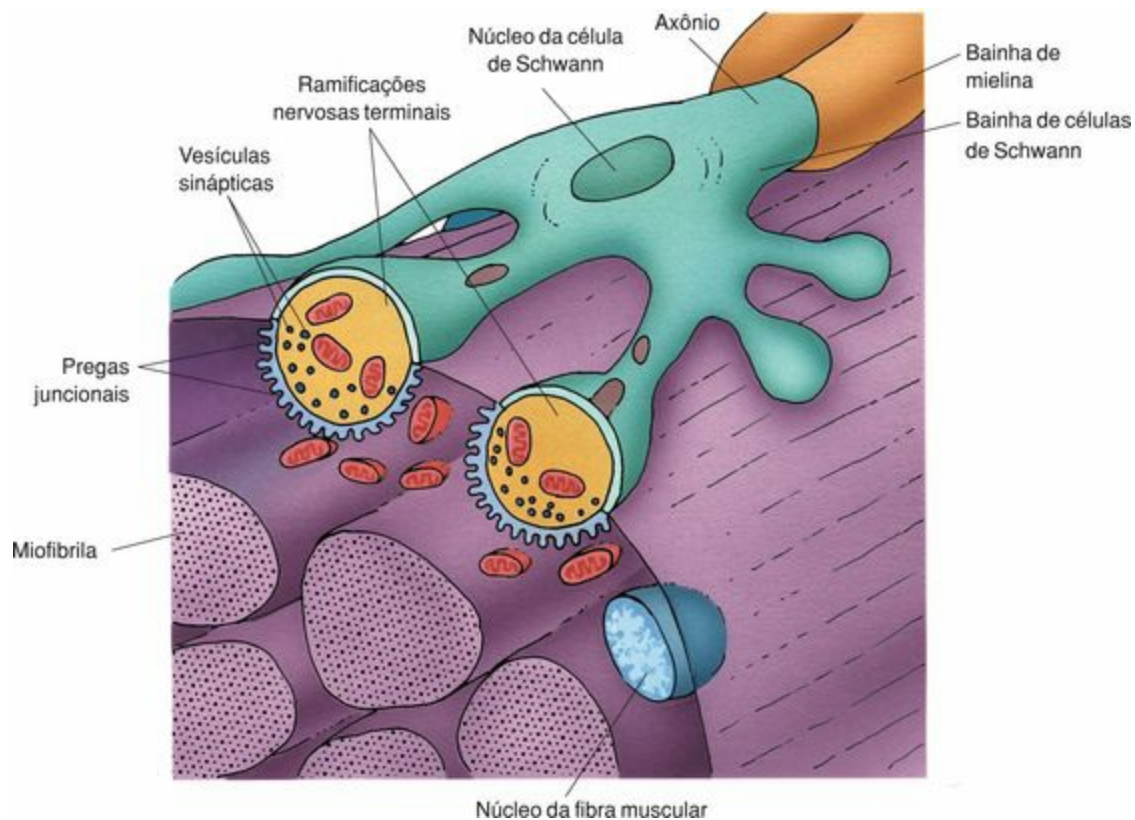


Figura 8-13 Junção neuromuscular. Note que a bainha de mielina termina assim que o axônio se arboriza por sobre a fibra muscular estriada esquelética, mas a bainha de células de Schwann continua a recobrir a fibra nervosa. As ramificações nervosas terminais se expandem para formar terminais axônicos que constituem as placas motoras das fibras musculares individuais.

A membrana plasmática da célula muscular (**membrana pós-sináptica**) é modificada, formando a **fenda sináptica primária**, uma depressão ocupada pelo **terminal axônico**. Abrindo-se nas fendas sinápticas primárias estão numerosas **fendas sinápticas secundárias (pregas juncionais)**, uma modificação subsequente do sarcolema. Tanto a fenda sináptica primária quanto as pregas juncionais são revestidas por uma estrutura semelhante a uma lâmina basal, a **lâmina externa**. O sarcoplasma nas proximidades das fendas sinápticas secundárias é rico em glicogênio, núcleos, ribossomas e mitocôndrias.

O terminal axônico, recoberto por células de Schwann, abriga mitocôndrias, retículo endoplasmático agranular, e cerca de 300.000 **vesículas sinápticas** (cada uma com 40 a 50 nm de diâmetro) contendo a **acetilcolina** como neurotransmissor. A função da junção neuromuscular é transmitir um estímulo da fibra nervosa para a célula muscular estriada esquelética.

A **transmissão do estímulo** através de uma fenda sináptica envolve a seguinte sequência de eventos (Fig. 8-14):

Um estímulo, viajando pelo axônio, despolariza a membrana do terminal axônico, abrindo assim os canais de cálcio voltagem-dependentes, localizados nas proximidades de estruturas organizadas de forma linear denominadas **barras densas**.

O influxo de cálcio para dentro do terminal axônico resulta na fusão de cerca de 120 vesículas sinápticas por impulso nervoso com a membrana do terminal axônico (**membrana pré-sináptica**) e a

subseqüente liberação de acetilcolina (junto com proteoglicanos e ATP) para dentro da fenda sináptica primária. A fusão ocorre ao longo de regiões específicas da membrana pré-sináptica, conhecidas como **sítios ativos**, contíguas às barras densas.

O neurotransmissor acetilcolina (ligante) é liberado em grandes quantidades, conhecidas como **quanta** (equivalente a 10.000 a 20.000 moléculas), a partir do terminal nervoso.

Em seguida, a acetilcolina se difunde através da fenda sináptica e se liga aos **receptores de acetilcolina** na membrana pós-sináptica no sarcolema da fibra muscular estriada esquelética. Estes receptores, localizados próximos aos sítios ativos pré-sinápticos, são canais de íons acionados pela ligação da acetilcolina (canais iônicos ativados por ligante). O resultante influxo de íons leva à **despolarização** do sarcolema e à geração de um **potencial de ação** (Cap. 9).

O impulso gerado se espalha rapidamente por toda a fibra muscular através do sistema de túbulos T, iniciando a contração muscular.

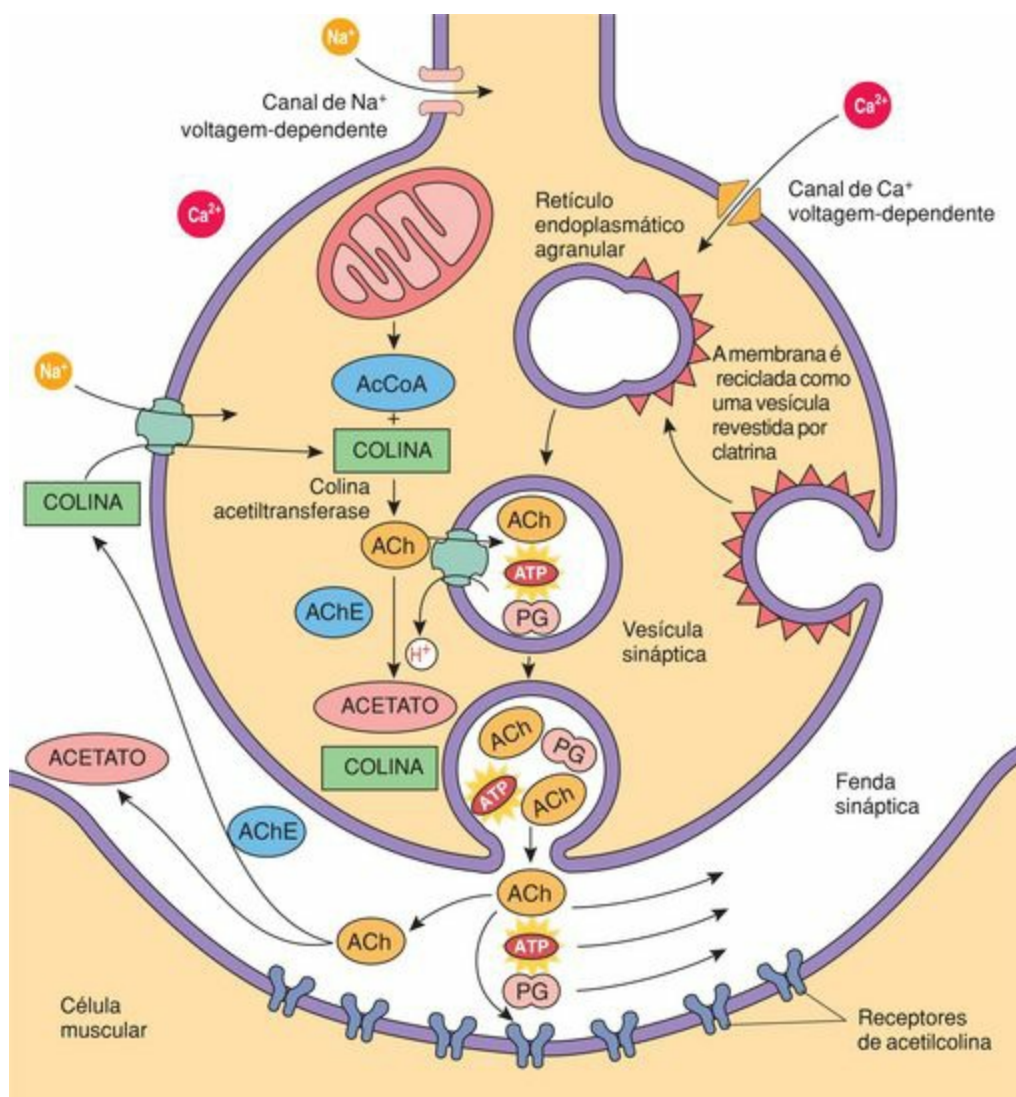


Figura 8-14 Diagrama descrevendo os eventos que ocorrem na junção neuromuscular durante a liberação de acetilcolina. AcCoA, acetil-CoA; Ach, acetilcolina; AchE, acetilcolinesterase; ATP, trifosfato de adenosina; PG, proteoglicano.

(Modificado de Katzung BG: *Basic and Clinical Pharmacology*, 4th Edition. East Norwalk, Conn, Appleton & Lange, 1989.)

A fim de impedir que um único estímulo resulte em respostas múltiplas, a **acetilcolinesterase**, uma enzima localizada na lâmina externa que recobre as fendas sinápticas primárias e secundárias, degrada a acetilcolina em acetato e colina, permitindo assim o restabelecimento do **potencial de repouso**. A degradação é tão rápida que toda a acetilcolina liberada é clivada dentro de poucos milissegundos.

A colina é transportada de volta para o terminal axônico por uma proteína que realiza o simporte sódio-colina, acionada pelo gradiente de concentração de sódio. No interior do terminal axônico, a acetilcolina é sintetizada a partir do acetato ativado (produzido nas mitocôndrias) e da colina reciclada, uma reação catalisada pela **colina acetiltransferase**. A acetilcolina recém-formada é transportada, através da utilização de um sistema antiporte ativado por um gradiente de concentração de prótons, para o interior de vesículas sinápticas recém-formadas.

Além da reciclagem da colina, a membrana da vesícula sináptica também é reciclada a fim de conservar a área da superfície da membrana pré-sináptica. Esta reciclagem da membrana é efetuada pela formação de vesículas endocíticas revestidas por clatrina, que se transformam nas vesículas sinápticas recém-formadas.

Fusos Neuromusculares e Órgãos Tendinosos de Golgi

Os fusos neuromusculares e os órgãos tendinosos de Golgi são receptores sensoriais que monitoram a contração muscular.

O controle neural da função muscular requer não somente a capacidade de induzir ou inibir a contração muscular, mas também a habilidade de monitorar *o status* motor do músculo e seus tendões durante a atividade muscular. O monitoramento é feito através de dois tipos de receptores sensoriais:

Os **fusos neuromusculares**, os quais proporcionam o *feedback* sobre as mudanças no comprimento do músculo, assim como o nível de alteração no comprimento do músculo

Os **órgãos tendinosos de Golgi**, os quais monitoram a tensão, assim como o nível de tensão que está sendo produzida durante o movimento.

As informações provenientes destas duas estruturas sensitivas geralmente são processadas em níveis inconscientes, na medula espinal. Estas informações chegam também ao cerebelo e ao córtex cerebral, para que a pessoa possa perceber a posição do músculo.

CORRELAÇÕES CLÍNICAS

O **botulismo** é normalmente causado pela ingestão de comidas enlatadas que não foram preservadas adequadamente. A toxina, produzida pelo micróbio *Clostridium botulinum*, interfere na liberação de acetilcolina, resultando em paralisia muscular e, sem tratamento, pode levar à morte.

A **miastenia grave** é uma doença auto-imune na qual auto-anticorpos se ligam aos receptores de acetilcolina, bloqueando sua disponibilidade para a acetilcolina. Receptores assim inativados são endocitados e substituídos por novos receptores, os quais também são inativados pelos auto-anticorpos. Deste modo, o número de locais para iniciação da despolarização muscular é reduzido e os músculos esqueléticos (incluindo o diafragma) enfraquecem gradualmente. Certas **neurotoxinas**, como a bungarotoxina de algumas cobras peçonhentas, também se ligam aos receptores de acetilcolina, causando paralisia e finalmente podendo levar à morte devido ao comprometimento respiratório.

A toxina botulínica do tipo A, produzida pelo *Clostridium botulinum*, é um inibidor da liberação de acetilcolina pelas fibras motoras que causam a contração da musculatura esquelética. Por razões estéticas, o “**Botox**” é injetado nos músculos prócero e corrugador do supercílio com o objetivo de diminuir as linhas de expressão que a contração desses músculos faciais produz. Através da eliminação destas “*rugos*”, a face se apresenta mais lisa e de aspecto mais jovem. Em 2001, quase dois milhões de pessoas foram injetadas com Botox por razões estéticas. O efeito dura por menos de 3 meses, e muitos pacientes repetem o procedimento de duas a três vezes por ano. Nenhum efeito colateral mais sério foi constatado, porém, se injetado nos músculos errados, a ptose (queda) das pálpebras pode persistir por vários meses. Ocasionalmente, certos indivíduos

sofrem de dores de cabeça, sintomas semelhantes aos da gripe e náuseas, assim como fraqueza muscular, dor e inflamação na área da injeção por pelo menos 4 meses.

Fusos Neuromusculares

Os fusos neuromusculares monitoram continuamente o comprimento e as mudanças no comprimento do músculo.

Quando o músculo é esticado (ou estirado), ele normalmente sofre uma contração reflexa, também chamada de **reflexo de estiramento**. Esta resposta proprioceptiva é iniciada pelo fuso neuromuscular, um receptor sensorial encapsulado localizado por entre e paralelamente às células musculares estriadas esqueléticas ([Fig. 8-15](#)). Cada fuso neuromuscular é composto por oito a 10 células musculares modificadas, alongadas, estreitas e muito pequenas, denominadas **fibras intrafusais**, circundadas por um espaço contendo fluido denominado **espaço periaxial**, o qual, por sua vez, é recoberto por uma cápsula. Os componentes de tecido conjuntivo da cápsula são contínuos com as fibras colágenas do perímísio e do endomísio. As fibras musculares estriadas esqueléticas que circundam o fuso neuromuscular são comuns e são denominadas **fibras extrafusais**.

sensorial (**grupo Ia**) se enrola em espiral em volta das regiões nucleares de cada um dos três tipos de fibras intrafusais, formando as **terminações sensoriais primárias** (também conhecidas como terminais sensoriais **dinâmicos** e **do tipo Ia**). Além disso, as **terminações nervosas sensoriais secundárias** (também conhecidas como terminais sensoriais **estáticos** e **do tipo II**) são formadas por fibras nervosas do **grupo II**, as quais se enovelam ao redor de cada fibra em cadeia nuclear e também ao redor das fibras em bolsa nuclear estáticas.

As regiões contráteis das fibras intrafusais recebem dois tipos de neurônios motores do tipo γ . As fibras em bolsa nuclear dinâmicas são inervadas por um **neurônio motor do tipo γ dinâmico**, enquanto todas as fibras em cadeia nuclear são inervadas por um **neurônio motor do tipo γ estático**.

As fibras extrafusais recebem suas fibras nervosas normais, as quais são os grandes axônios de condução rápida dos **neurônios motores eferentes do tipo α** .

À medida que um músculo é estirado, as fibras musculares intrafusais também são estiradas, fazendo com que as fibras nervosas sensoriais primárias (grupo Ia, dinâmicas) e secundárias (grupo II, estáticas) iniciem um potencial de ação; com o progressivo estiramento, estas fibras nervosas aceleram a sua frequência de iniciação do processo de contração. Tanto o grupo de fibras Ia quanto o grupo de fibras II respondem ao estiramento de um músculo numa frequência constante. Somente as fibras do grupo Ia, entretanto, respondem a *uma mudança na frequência de contração* na qual o estiramento ocorre, fornecendo assim informação a respeito tanto da rapidez do movimento como do estiramento não antecipado do músculo.

O disparo dos neurônios motores do tipo γ gera a contração das regiões polares das fibras intrafusais. Quando isso ocorre, as regiões não-contráteis das fibras intrafusais são estiradas em ambas as direções, resultando na ativação das terminações nervosas sensoriais primárias e secundárias. A modulação da atividade do neurônio motor tipo γ sensibiliza o fuso neuromuscular de tal forma que ele possa reagir mesmo em um grau menor de estiramento muscular, da seguinte forma:

O disparo dos neurônios motores do tipo γ dinâmicos prepara as terminações nervosas dinâmicas, mas não as terminações nervosas estáticas (porque o seu disparo não causa contração das fibras em bolsa nuclear estáticas).

O disparo dos neurônios motores do tipo γ estáticos aumenta a resposta constante e contínua de ambos os grupos de fibras sensoriais Ia e II (porque ambas as fibras formam terminações nervosas sensoriais sobre fibras intrafusais em bolsa nuclear estáticas e em todas as fibras intrafusais em cadeia nuclear).

Deste modo, a modulação da atividade do neurônio motor do tipo γ dá ao sistema nervoso a habilidade de se ajustar à sensibilidade do fuso neuromuscular.

CORRELAÇÕES CLÍNICAS

O **arco reflexo simples**, tal como o reflexo patelar, é um exemplo da função dos fusos neuromusculares. Ao se golpear o tendão patelar, ocorre um estiramento súbito do músculo (e dos

fusos neuromusculares). As terminações nervosas primárias e secundárias são estimuladas, repassando o estímulo para os **neurônios motores do tipo γ da medula espinal, resultando em contração muscular**.

Órgãos Tendinosos de Golgi (Fusos Neurotendinosos)

Os órgãos tendinosos de Golgi monitoram a intensidade da contração muscular.

Os órgãos tendinosos de Golgi, também denominados de fusos neurotendinosos, são estruturas cilíndricas de cerca de 1 mm de comprimento e 0,1 mm de diâmetro. Eles estão localizados na região juncional de um músculo com o seu tendão, e se encontram posicionados em série com as fibras musculares. Os órgãos tendinosos de Golgi são compostos de **fibras colágenas onduladas** e de uma continuação amielínica de um único **axônio tipo Ib** que se ramifica como terminações nervosas livres nos interstícios entre as fibras colágenas. Quando o músculo se contrai, este gera forças de tensão sobre as fibras colágenas, fazendo com que elas se estiquem, com uma conseqüente compressão e ativação das terminações nervosas livres entrelaçadas. A frequência de disparos está diretamente relacionada à quantidade de tensão aplicada sobre o tendão.

Quando um músculo sofre uma contração intensa, isto pode gerar uma grande quantidade de força. A fim de proteger os músculos, os ossos e os tendões, os órgãos tendinosos de Golgi proporcionam um *feedback* inibidor para o neurônio motor do tipo γ do músculo, resultando no relaxamento do músculo daquele tendão. Desta forma, os órgãos tendinosos de Golgi controlam a força da contração muscular, enquanto os fusos neuromusculares controlam o estiramento do músculo no qual eles estão localizados. Estes dois órgãos sensoriais atuam de forma associada de modo a integrar os sistemas de reflexos espinhais.

CORRELAÇÕES CLÍNICAS

A habilidade de uma pessoa em tocar o seu próprio nariz em um ambiente de escuridão total é devida à atividade integrada dos fusos neuromusculares e, possivelmente, dos órgãos tendinosos de Golgi. Estas estruturas fornecem não somente um *feedback* sobre a intensidade de tensão imprimida no músculo e no tendão, mas também dão ao cerebelo e ao córtex cerebral informações sobre a posição do corpo em um espaço tridimensional; esta habilidade é referida como propriocepção.

TECIDO MUSCULAR ESTRIADO CARDÍACO

O tecido estriado muscular cardíaco é um tecido muscular involuntário limitado ao coração e às porções proximais das veias pulmonares.

O tecido estriado muscular cardíaco, uma outra forma de tecido muscular estriado, é encontrado somente no coração e nas veias pulmonares onde estas se unem ao coração. O tecido estriado muscular cardíaco é derivado de uma massa estritamente definida de mesênquima esplâncnico, o **manto mioepicárdico**, cujas células originam o epicárdio e o **miocárdio**.

O miocárdio adulto é composto por uma rede anastomosada de células musculares cardíacas ramificadas, organizadas em camadas (**lâminas**). As lâminas são separadas umas das outras por delicadas bainhas de tecido conjuntivo que veiculam vasos sanguíneos, nervos e o sistema autogerador do impulso cardíaco. Capilares derivados destes vasos maiores se ramificam e invadem o tecido conjuntivo intersticial, formando uma rica e densa rede de leitos capilares que envolvem cada célula muscular estriado cardíaca.

O tecido muscular estriado cardíaco difere dos tecidos musculares estriado esquelético e liso por possuir um **ritmo próprio**, assim como a habilidade de se **contrair espontaneamente**. Um sistema de células musculares cardíacas modificadas foi adaptado para garantir a coordenação de suas ações com trâteis. Este sistema especializado, assim como o suprimento nervoso autônomo associado, é discutido no [Capítulo 11](#).

Quase metade do volume de uma célula muscular estriada cardíaca é ocupada por mitocôndrias, o que corrobora o seu alto consumo de energia. O glicogênio, até certo ponto, mas principalmente triglicerídeos (~60% durante a frequência basal) formam o suprimento energético do coração. Como a necessidade de oxigênio para as células musculares estriadas cardíacas é alta, elas contêm uma abundante quantidade de mioglobina.

Embora os comprimentos em repouso de células musculares estriadas cardíacas possam variar, em média elas possuem 15 µm de diâmetro e 80 µm de comprimento. Cada célula possui um único grande núcleo central de formato oval, embora algumas células possam apresentar dois núcleos ([Figs. 8-16 a 8-18](#)).

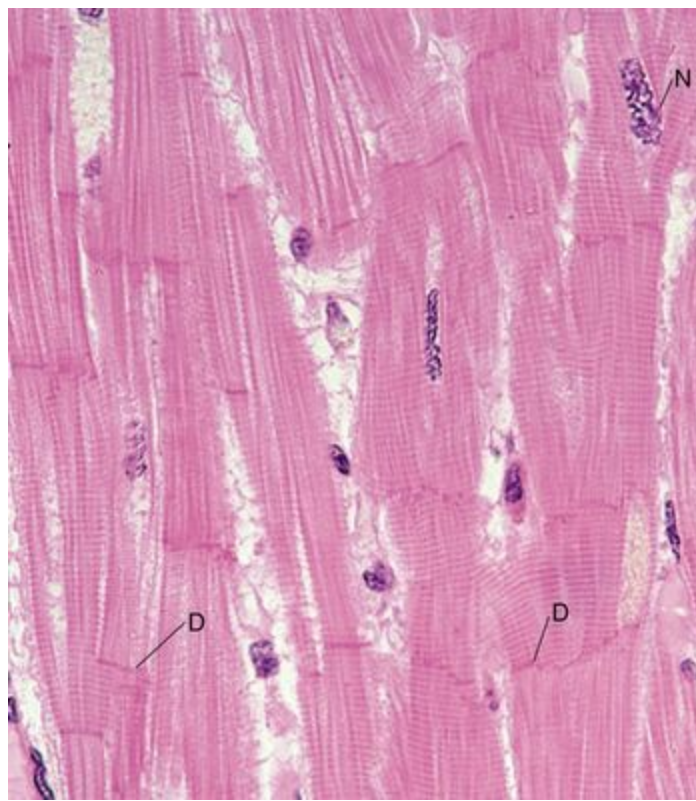


Figura 8-16 Fotomicrografia do tecido muscular estriado cardíaco em corte longitudinal (540×). Note o núcleo (N) e a presença de discos intercalares, regiões onde as células musculares estriadas cardíacas formam desmossomos (D), faixas de adesão e junções comunicantes umas com as outras.

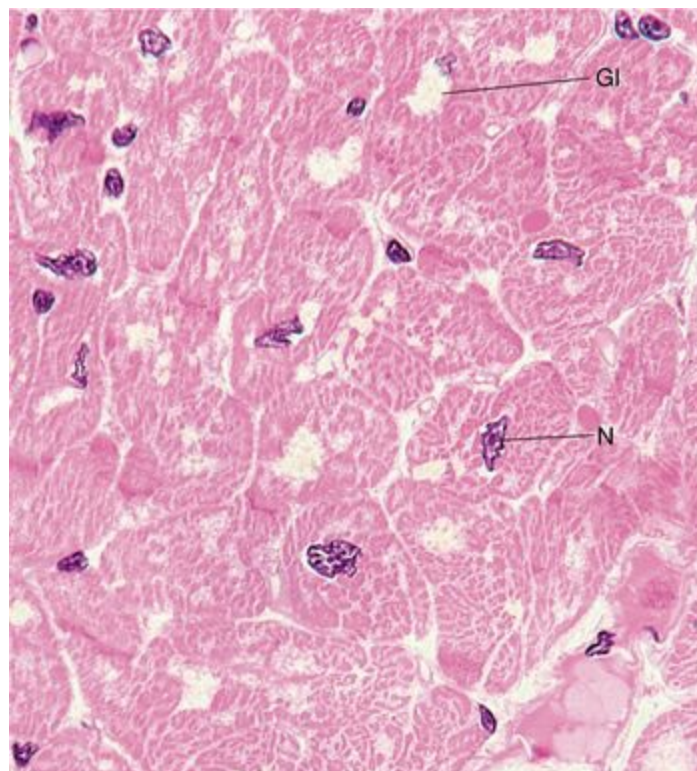


Figura 8-17 Fotomicrografia do tecido muscular estriado cardíaco em corte transversal (540×). O núcleo (N) está localizado no centro da célula e em cada pólo do núcleo os depósitos de glicogênio (G1) foram extraídos durante o processamento histológico.

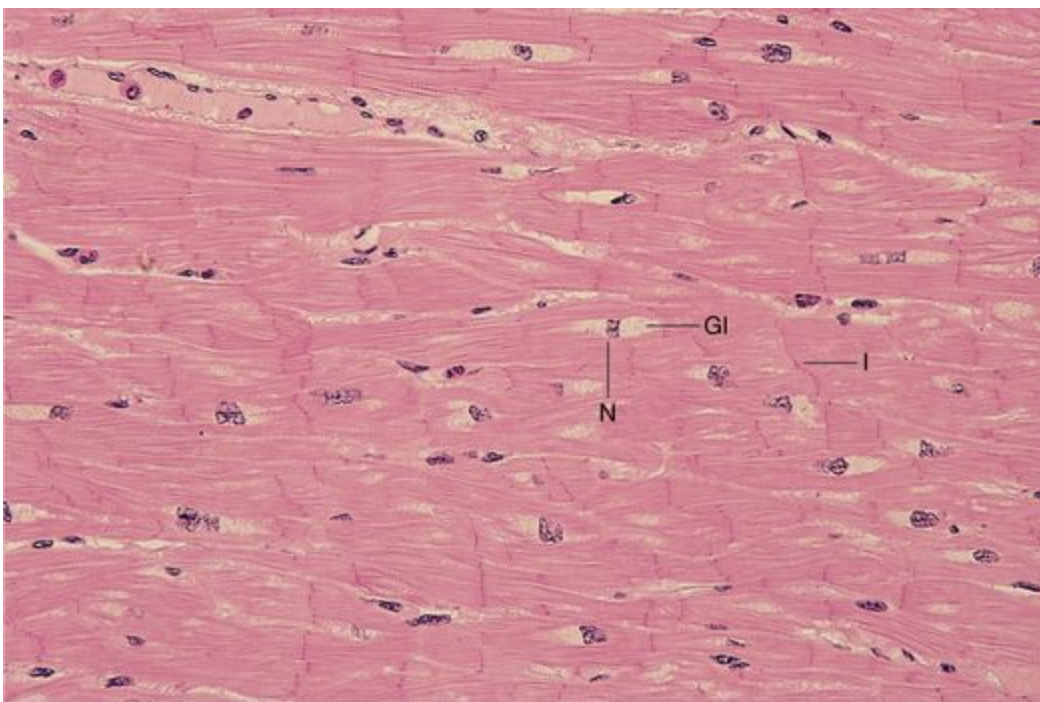


Figura 8-18 Fotomicrografia de células musculares estriadas cardíacas em corte longitudinal, mostrando seu padrão ramificado característico e os depósitos de glicogênio (G1) (270×). A ramificação das fibras musculares estriadas cardíacas, a localização central dos núcleos (N) e a presença de discos intercalares (I) são características importantes para a identificação do tecido muscular estriado cardíaco.

As células musculares dos átrios cardíacos são um pouco menores do que as dos ventrículos. Estas células musculares atriais também armazenam grânulos (especialmente no átrio direito) contendo o **peptídeo natriurético atrial**, uma substância que funciona como redutor da pressão arterial (Fig. 8-19). Este peptídeo atua na redução da capacidade dos túbulos renais em reabsorver (conservar) sódio e água.

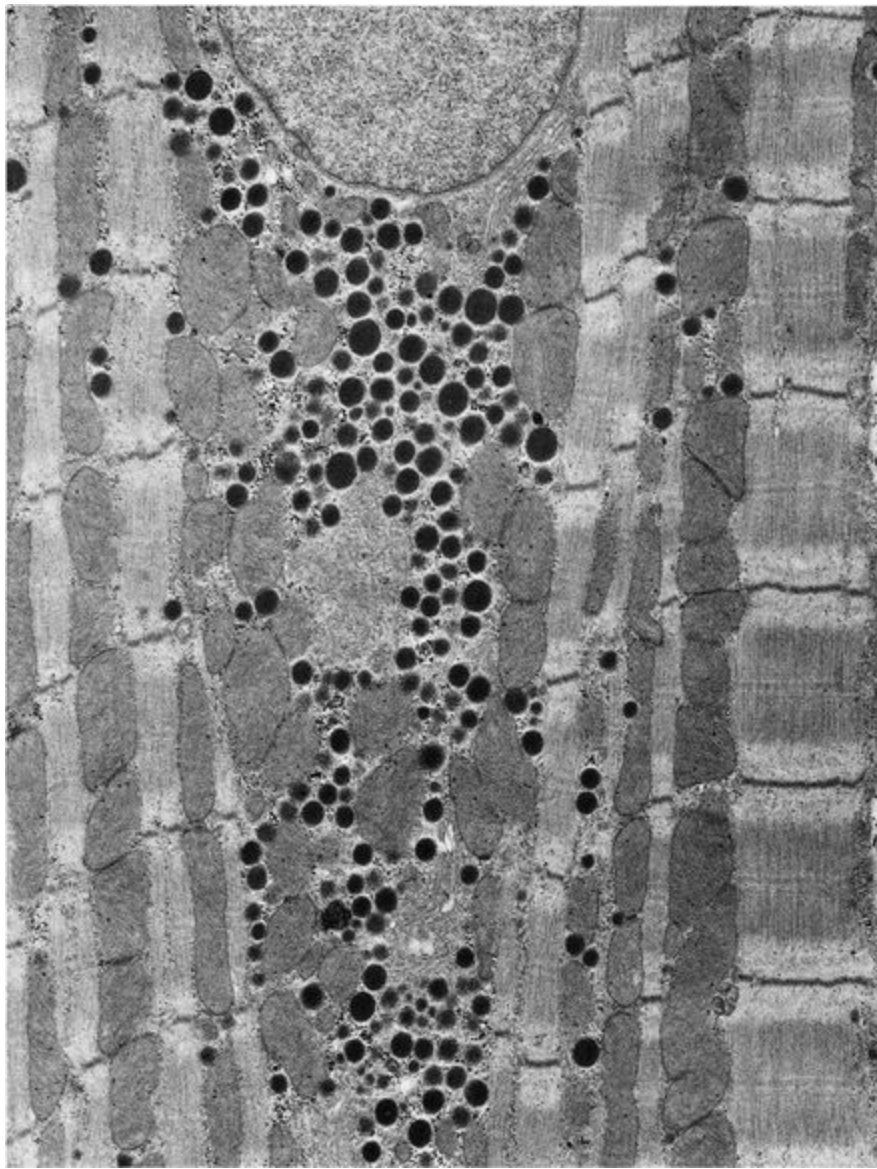


Figura 8-19 Eletromicrografia de uma célula muscular atrial de rato (14.174×). Observe os grânulos de secreção contendo o peptídeo natriurético atrial.

(Cortesia do Dr. Stephen C. Pang.)

Discos Intercalares

As células musculares estriadas cardíacas formam junções altamente especializadas que unem uma célula à outra através de suas extremidades, denominadas discos intercalares (Figs. 8-20 a 8-22; veja também a Fig. 8-16). As membranas plasmáticas envolvidas nestas junções se aproximam umas das outras de tal forma, que na maioria das áreas elas são separadas por um espaço menor que 15 a 20 nm.

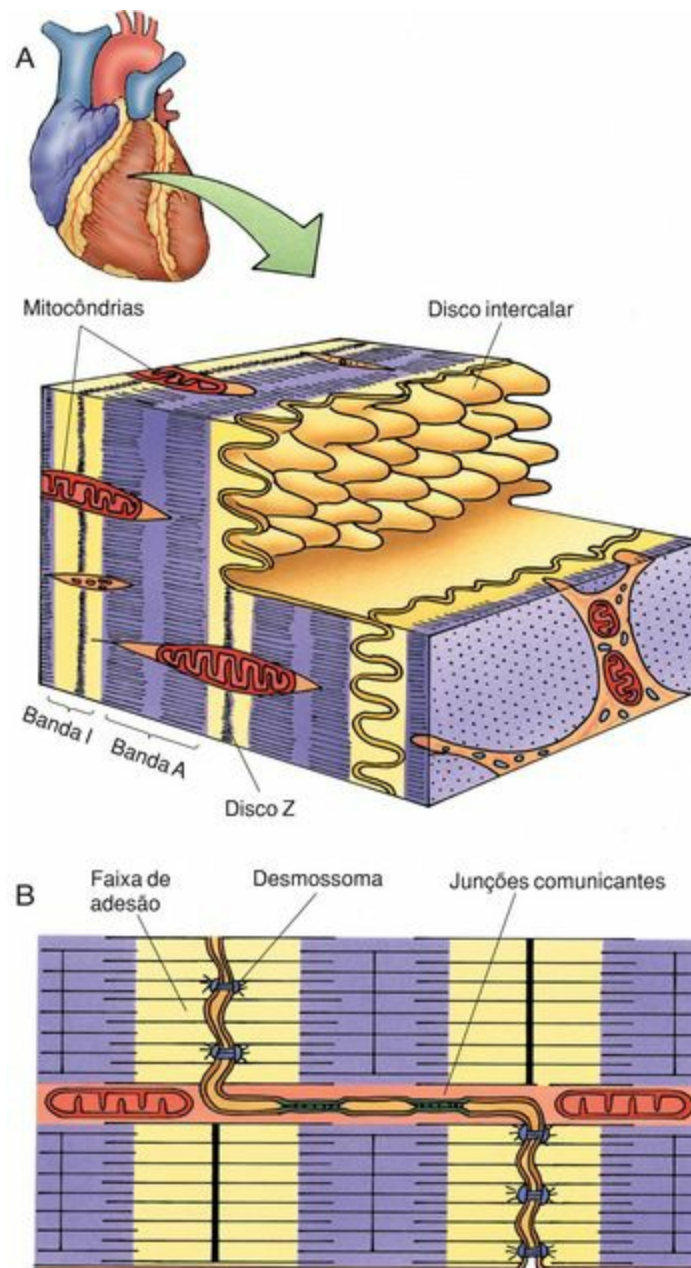


Figura 8-20 Tecido muscular estriado cardíaco. A, Visão tridimensional de um disco intercalar. B, Visão bidimensional de um disco intercalar evidenciando as junções de adesão e as junções comunicantes. As porções transversais dos discos intercalares atuam como uma linha Z, e miofilamentos finos estão inseridos nelas.

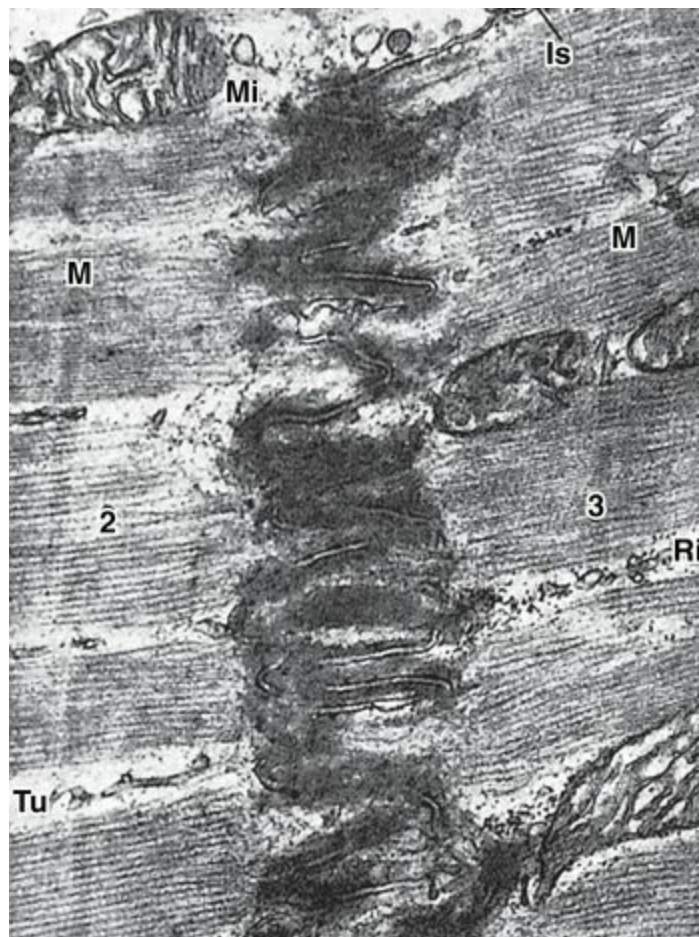


Figura 8-21 Eletromicrografia de um disco intercalar do coração de boi (29.622×). Is, espaço intercelular; M, linha M; Mi, mitocôndria; Ri, ribosomes; Tu, retículo sarcoplasmático. Os números 2 e 3 correspondem a duas células musculares estriadas cardíacas distintas, uma a cada lar do disco intercalar.

(De Rhodin JAG; *Atlas of Ultrastructure*. Philadelphia, WB Saunders, 1963.)



Figura 8-22 Eletromicrografia de um disco intercalar de uma célula do átrio do coração de um camundongo (57.810×). Observe a junção comunicante (*seta*).

(De For-bes MS, Sperelakis N: *Intercalated discs of mammalian heart: A re-view of the structure and function*. *Tissue Cell*

Os discos intercalares possuem **porções transversais**, onde junções caracterizadas como faixas de adesão (*fasciae adherentes*) e desmossomas ocorrem em grande quantidade, assim como **porções laterais** ricas em junções comunicantes (junções do tipo *gap*) (Figs. 8-20 a 8-22). Na face citoplasmática do sarcolema dos discos intercalares, **miofilamentos delgados** se unem às faixas de adesão, as quais são análogas aos discos Z. As junções comunicantes, as quais funcionam permitindo um fluxo rápido de informação de uma célula para outra, também se formam em regiões onde as células estão lado a lado e entram em íntimo contato umas com as outras.

Organelas

O fluido extracelular é a fonte primária de cálcio para a contração do tecido muscular estriado cardíaco.

O padrão de estriações das fibras musculares estriadas cardíacas é idêntico ao das fibras musculares estriadas esqueléticas, incluindo a alternância entre as bandas I e A. Cada sarcômero possui a mesma estrutura básica que o seu equivalente na fibra muscular estriada esquelética; conseqüentemente, o modo e o mecanismo de contração são virtualmente idênticos nos dois tipos de tecidos musculares estriados. Entretanto, várias diferenças principais devem ser notadas; elas são encontradas no retículo sarcoplasmático, na organização e quantidade dos túbulos T, no suprimento de Ca^{2+} do tecido muscular estriado cardíaco, nos canais de íons do sarcolema e na duração do potencial de ação.

O retículo sarcoplasmático estriadas esqueléticas não forma cisternas terminais tão grandes e não é tão extenso quanto o das fibras musculares estriadas cardíacas; por outro lado, pequenas cisternas terminais do retículo sarcoplasmático se aproximam dos **túbulos T**. Estas estruturas normalmente não formam tríades, como nas fibras musculares estriadas esqueléticas; ao contrário, essa associação é normalmente composta por dois componentes, formando uma **díade**. De forma diferente das fibras musculares estriadas esqueléticas, onde as tríades estão localizadas nas interfaces entre as bandas A-I, as díades das fibras musculares estriadas cardíacas estão localizadas ao nível das linhas Z. Os túbulos T das fibras musculares cardíacas têm um diâmetro quase duas vezes e meia maior do que o diâmetro dos túbulos T do músculo esquelético e são revestidos por uma **lâmina externa**.

Como o retículo sarcoplasmático é relativamente esparsos, este não pode armazenar cálcio suficiente para conseguir executar uma contração plena; conseqüentemente, fontes adicionais de cálcio devem estar disponíveis. Como os túbulos T se abrem no espaço extracelular e estes possuem uma abertura relativamente larga, o cálcio extracelular flui através dos túbulos T e entra nas células musculares estriadas cardíacas no momento da despolarização. Além disso, uma lâmina externa negativamente carregada, a qual reveste os túbulos T, armazena cálcio para liberação instantânea. Um método adicional pelo qual o cálcio pode entrar nas células musculares estriadas cardíacas é através dos grandes canais de sódio-cálcio que serão discutidos adiante.

O potencial de ação das células musculares estriadas esqueléticas é alcançado devido a uma abundância de **canais rápidos de sódio**, os quais se abrem e se fecham dentro de cerca de 10 milésimos de segundo, levando à geração de potenciais de ação muito rápidos. Além dos canais rápidos de sódio, as membranas plasmáticas das células musculares estriadas cardíacas possuem **canais de cálcio-sódio (canais lentos de sódio)**. Embora inicialmente esses canais sejam lentos para se abrir, eles permanecem abertos por um tempo considerável (vários décimos de segundo). Durante este tempo, um número imenso de íons sódio e cálcio entra no citoplasma da célula muscular cardíaca, aumentando, portanto, a concentração de cálcio mantida pelos túbulos T e pelo retículo sarcoplasmático. Uma outra diferença pode ser vista entre o movimento de íons no tecido muscular

estriado esquelético e no tecido muscular estriado cardíaco. No tecido muscular estriado esquelético, os íons potássio podem sair das células musculares de forma extremamente rápida, restabelecendo assim o potencial de repouso da membrana. Nas células musculares estriadas cardíacas, a saída de íons potássio é retardada, contribuindo assim para o potencial de ação prolongado.

CORRELAÇÕES CLÍNICAS

Durante a **hipertrofia cardíaca**, o número das fibras do miocárdio não aumenta. Em vez disso, as células musculares estriadas cardíacas se tornam mais alongadas e aumentam seu diâmetro. Lesões ao coração não resultam em regeneração do tecido muscular estriado cardíaco mas sim na substituição das células musculares mortas substituição das por tecido conjuntivo fibroso.

A falta de Ca^{2+} no compartimento extracelular resulta na suspensão da contração do músculo cardíaco dentro de 1 minuto, ao passo que as fibras musculares estriadas esqueléticas ainda se contraem por muitas horas.

Embora uma pequena porção de produção de energia possa ser obtida pelo metabolismo anaeróbico (acima de 10% durante uma hipoxia), condições estritamente anaeróbicas não podem sustentar a contração ventricular.

TECIDO MUSCULAR LISO

As células do terceiro tipo de tecido muscular não possuem estriações transversais; conseqüentemente, elas são referidas como fibras musculares lisas. Além disso, as células musculares lisas não possuem um sistema de túbulos T (*Tabela 8-3*). O tecido muscular liso é encontrado na parede de vísceras ocas (p. ex., no trato gastrointestinal, em alguns órgãos do trato genital e no trato urinário), nas paredes dos vasos sangüíneos, nos ductos maiores de glândulas compostas, nas vias respiratórias, e em pequenos feixes no interior da derme da pele. O tecido muscular liso não está sob controle voluntário; ele é regulado pelo sistema nervoso autônomo, por hormônios (como as bradicininas), e por condições fisiológicas locais. Portanto, o tecido muscular liso também é referido como **músculo involuntário**.

Tabela 8-3 Comparação entre os Três Tipos de Tecidos Musculares

Estrutura	Tecido Muscular Estriado Esquelético	Tecido Muscular Estriado Cardíaco	Tecido Muscular Liso
Sarcômeros e miofibrilas	Sim	Sim	Não
Núcleos	Fibras multinucleadas, com núcleos localizados na periferia da célula	Fibras com um núcleo (ou dois) localizado no centro da célula	Um único núcleo localizado no centro da célula
Retículo sarcoplasmático	Bem desenvolvido, com cisternas terminais	Pouco desenvolvido, com algumas pequenas cisternas terminais	Pequena quantidade de retículo endoplasmático liso
Túbulos T	Sim; pequenos, envolvidos na formação de tríades	Sim; grandes, envolvidos na formação de díades	Não
Junções celulares	Não	Discos intercalares	<i>Nexi</i> (junções comunicantes)
Contração	Voluntária; “tudo-ou-nada”	Involuntária, rítmica e espontânea intensa;	Involuntária, vagarosa e não funciona como do tipo “tudo-ou-nada”
Controle de cálcio	Calsequestrina nas cisternas terminais	Cálcio proveniente de reservas externas e do retículo sarcoplasmático	Cálcio derivado de fontes extracelulares (através de cavéolas) e do retículo sarcoplasmático/endoplasmático
Ligação do cálcio	Troponina C	Troponina C	Calmodulina
Regeneração	Sim, através de células satélites	Não	Sim
Mitose	Não	Não	Sim
Fibras nervosas	Motoras somáticas	Autônomas	Autônomas
Tecido conjuntivo	Epimísio, perimísio e endomísio	Bainhas de tecido conjuntivo e endomísio	Bainhas de tecido conjuntivo e endomísio
Particularidades celulares	Longas, de formato cilíndrico; muitos núcleos periféricos	Células ramificadas; discos intercalares; um ou dois núcleos	Células fusiformes sem estriações; núcleo único

Existem dois tipos de tecido muscular liso:

As células do **músculo liso multiunitário** podem se contrair independentemente umas das outras,

porque cada célula muscular possui seu próprio suprimento nervoso.

As membranas plasmáticas das células do **músculo liso unitário** (ou **vascular**) formam junções comunicantes com células musculares lisas contíguas, e as fibras nervosas formam sinapses somente com algumas poucas fibras musculares. Deste modo, as células do músculo liso unitário não podem se contrair independentemente umas das outras.

Além dessas funções contráteis, algumas células musculares lisas são capazes de realizar **síntese de proteínas**. Entre as substâncias sintetizadas pelas células musculares lisas para a matriz extracelular estão alguns tipos de colágeno, elastina, glicosaminoglicanos, proteoglicanos e fatores de crescimento.

Microscopia Óptica das Fibras Musculares Lisas

A microscopia óptica revela que as fibras musculares lisas são curtas células em formato de fuso, com um núcleo localizado em posição central.

As fibras musculares lisas são células **fusiformes**, alongadas, cujo comprimento médio é de cerca de 0,2 mm, com um diâmetro de 5 a 6 μm . As células se tornam afiladas em cada extremidade, e a porção central contém um núcleo oval com dois ou mais nucléolos (Figs. 8-23 e 8-24; veja também a Fig. 8-2). Com o encurtamento da fibra muscular durante sua contração, o núcleo adquire um característico “aspecto de saca-rolhas”, como resultado do método de contração do tecido muscular liso (Fig. 8-25).

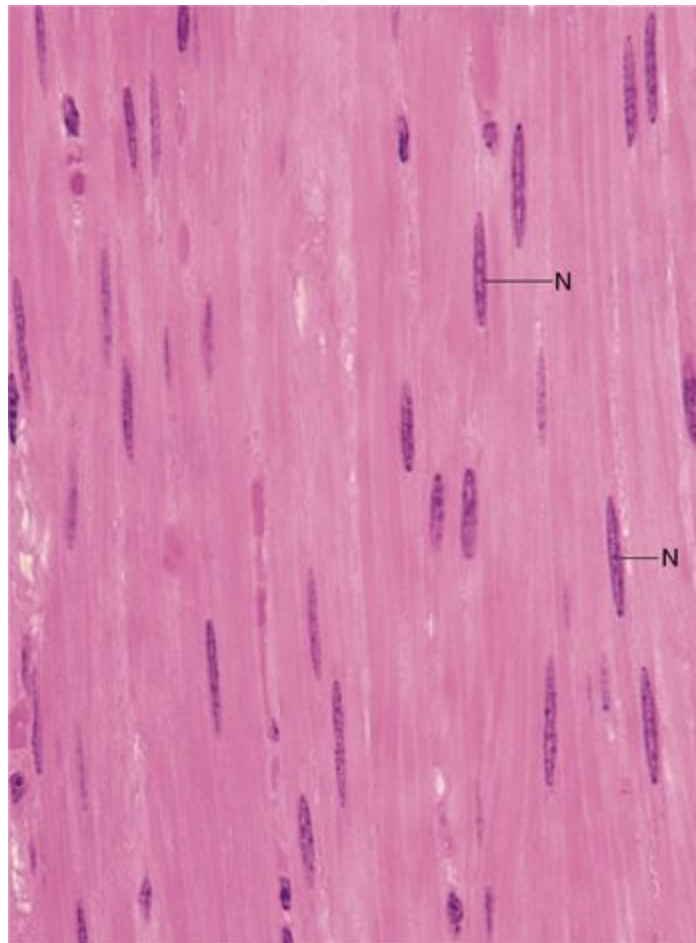


Figura 8-23 Fotomicrografia de tecido muscular liso em corte longitudinal (540 \times). Os núcleos (N) estão localizados na linha mediana da célula, porém não exatamente ao centro, de tal modo que estes se encontram mais próximos das membranas plasmáticas laterais do que células adjacentes. Os núcleos não estão em formato de saca-rolhas, indicando que o músculo não está no processo de contração.

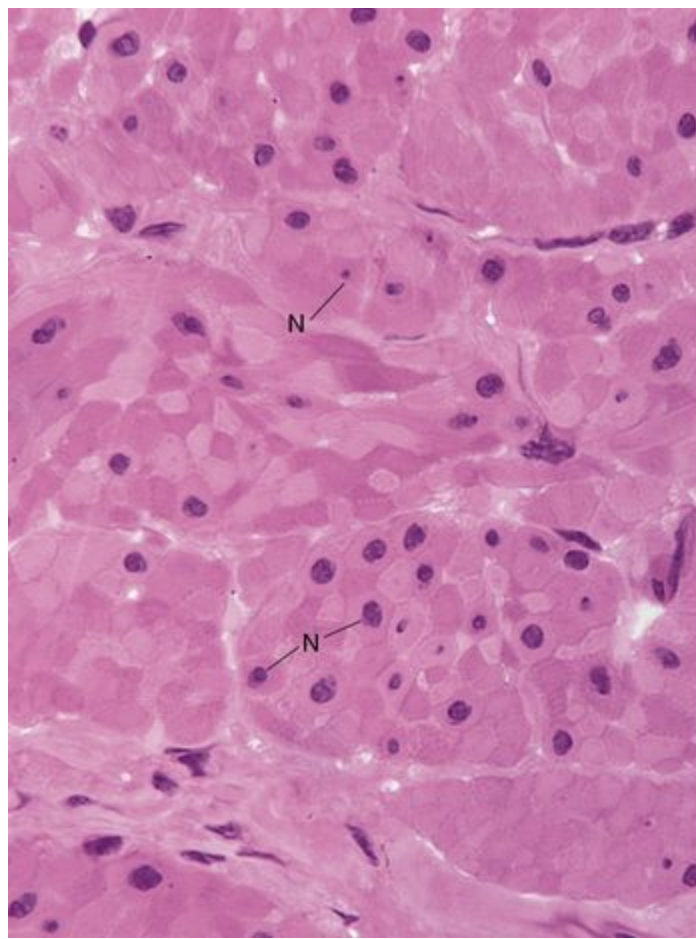


Figura 8-24 Fotomicrografia de tecido muscular liso em corte transversal (540×). Os núcleos (N) são de vários diâmetros, indicando sua natureza fusiforme e que eles foram seccionados em várias regiões ao longo de seu comprimento. Além disso, sabendo que o núcleo da célula está localizado em seu centro e que a célula é muito mais longa que seu núcleo, é razoável de se esperar que haja muitas células musculares lisas no campo que não demonstrem núcleos, já que foram seccionadas em regiões mais distantes dos núcleos.

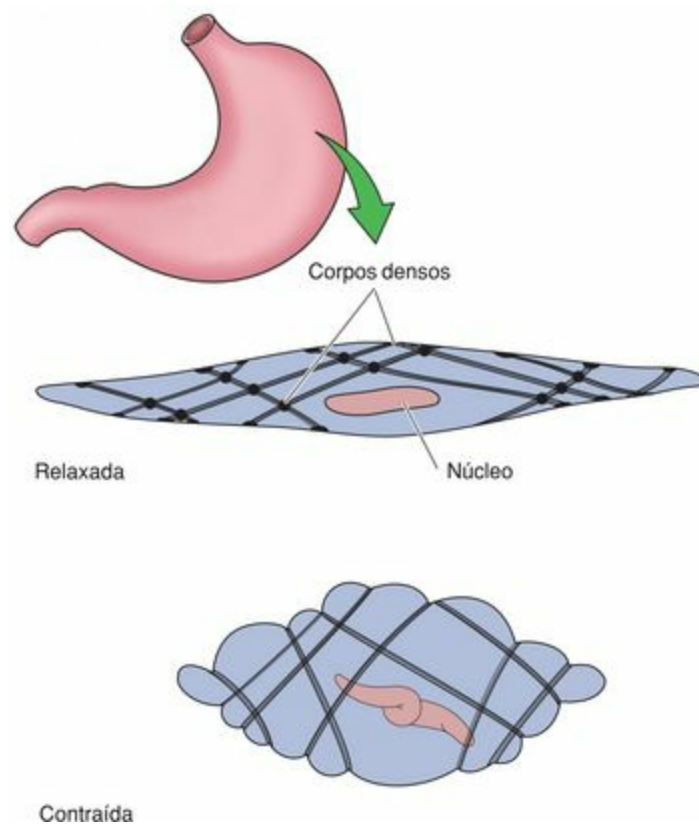


Figura 8-25 Uma célula muscular lisa relaxada e uma célula muscular lisa contraída. Note que na célula muscular lisa contraída o núcleo aparece espiralado.

Cada célula muscular lisa é envolvida por uma **lâmina externa**, a qual invariavelmente separa o sarcolema das células adjacentes (Fig. 8-26). Ao redor da lâmina externa estão numerosas **fibras reticulares**, que parecem envolver cada célula muscular lisa de forma individual, funcionando no aproveitamento da força de contração.

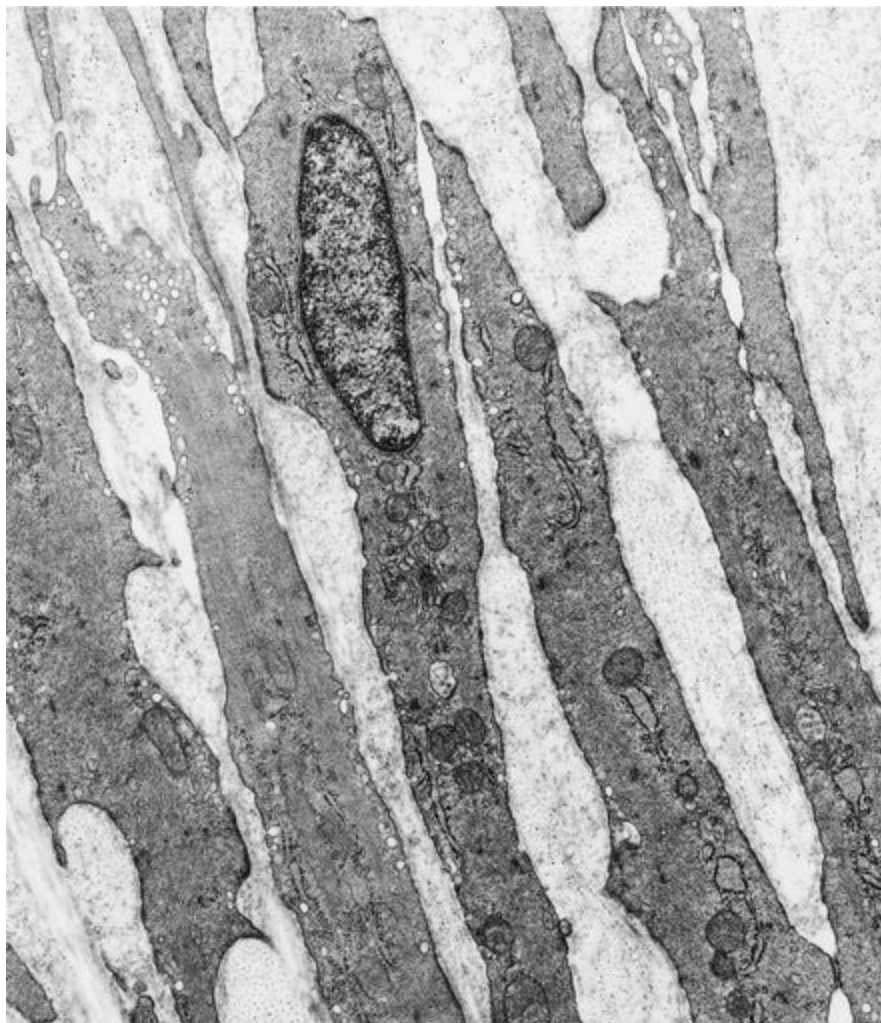


Figura 8-26 Eletromicrografia de células musculares lisas.

(Cortesia do Dr. J. Strum.)

Com a coloração de hematoxilina e eosina (H&E), o citoplasma das fibras musculares lisas tem uma típica coloração rósea-avermelhada comum. Entretanto, a coloração de hematoxilina férrica evidencia a presença de **corpos densos** aderidos à face citoplasmática do sarcolema. Além dos corpos densos, delgadas estriações longitudinais podem estar evidentes no sarcoplasma das células musculares lisas, representando agregados de **miofilamentos**.

As células musculares lisas normalmente formam camadas de várias espessuras, embora elas também possam ocorrer como células individuais. Quando elas formam camadas, as células são dispostas de modo a formarem uma rede contínua na qual suas porções afiladas se encaixam quase que perfeitamente nos espaços existentes entre as regiões expandidas das células musculares lisas adjacentes (Fig. 8-2). Ao corte transversal, podem ser notados contornos das fibras musculares lisas com vários diâmetros, alguns contendo núcleos, e outros não (Fig. 8-24). Os cortes transversais sem núcleos representam as extremidades afiladas das células musculares lisas no momento em que elas se interdigitam com outras fibras musculares lisas.

As camadas de células musculares lisas encontram-se freqüentemente dispostas em duas camadas perpendiculares uma à outra, como nos sistemas urinário e digestivo. Este arranjo permite a formação de ondas de peristalse.

Ultra-estrutura do Tecido Muscular Liso

O citoplasma perinuclear das células musculares lisas, especialmente nas regiões adjacentes aos dois pólos nucleares, contém numerosas mitocôndrias, aparelho de Golgi, retículo endoplasmático granular (REG), retículo endoplasmático agranular (REA), e inclusões como glicogênio (Fig. 8-26). Além disso, uma extensa trama tridimensional de **miofilamentos delgados** (7 nm) e **espessos** (15 nm) entrelaçados está presente. Os miofilamentos delgados são compostos por actina (associada à **caldesmona**, uma proteína que bloqueia os sítios ativos da actina F, e à **tropomiosina**, com a notável ausência de **troponina**). Os miofilamentos espessos são compostos pela mesma **miosina II** que está presente nas fibras musculares estriadas esqueléticas.

Os miofilamentos das fibras musculares lisas não são organizados na forma paracristalina das fibras musculares estriadas esqueléticas e cardíacas, e a organização dos miofilamentos espessos não é a mesma. Em vez disso, as moléculas de miosina II estão alinhadas de modo que as **cabeças da meromiosina pesada** (S1) se projetam dos miofilamentos espessos ao longo de toda a extensão do filamento, com as duas extremidades sem a meromiosina pesada. O meio do filamento, ao contrário dos miofilamentos das fibras musculares estriadas, também possui meromiosina pesada, o que resulta na disponibilidade de uma maior área de superfície para as interações entre a actina e a miosina II e permite **contrações de longa duração**.

A lei do tudo-ou-nada para a contração da musculatura estriada não se aplica ao tecido muscular liso.

A célula toda, ou somente uma porção dela, pode se contrair num dado momento mesmo que o método de contração provavelmente siga a teoria do deslizamento dos filamentos para a contração.

As forças contráteis são otimizadas no meio intracelular por um sistema adicional de filamentos intermediários, os quais consistem em **vimentina** e **desmina** no músculo liso unitário e **desmina** (somente) no músculo liso multiunitário. Estes filamentos intermediários, assim como os miofilamentos delgados, se inserem nos **corpos densos**, formados por **α -actinina** e outras proteínas associadas aos discos Z. Os corpos densos podem estar localizados no sarcoplasma ou associados à face citoplasmática do sarcolema da fibra muscular lisa. Acredita-se que estes se assemelhem aos discos Z em sua função, e em três dimensões, possam ser ainda mais extensos do que inicialmente parecem, formando redes ramificadas e interligadas que se estendem por todo o citoplasma. A força de contração é repassada, através da associação dos miofilamentos com os corpos densos, para os filamentos intermediários, os quais atuam no enovelamento e encurtamento da célula ao longo de seu eixo longitudinal.

Associadas aos domínios da membrana plasmática estão estruturas conhecidas como cavéolas, as quais atuam, entre outras funções, como túbulos T dos tecidos musculares estriados esquelético e cardíaco na regulação da concentração de íons cálcio livres no citosol.

Controle da Contração do Tecido Muscular Liso

Embora a regulação da contração do tecido muscular liso dependa de Ca^{2+} , o mecanismo de controle

é diferente daquele encontrado nos tecidos musculares estriados porque os miofilamentos delgados das fibras musculares lisas são desprovidos de troponina. Além disso, as moléculas de miosina II assumem uma configuração diferente, na qual os seus sítios de ligação com a actina estão recobertos por sua porção de meromiosina leve (**Fig. 8-27**), e também suas cadeias leves são diferentes daquelas presentes nos tecidos musculares estriados.

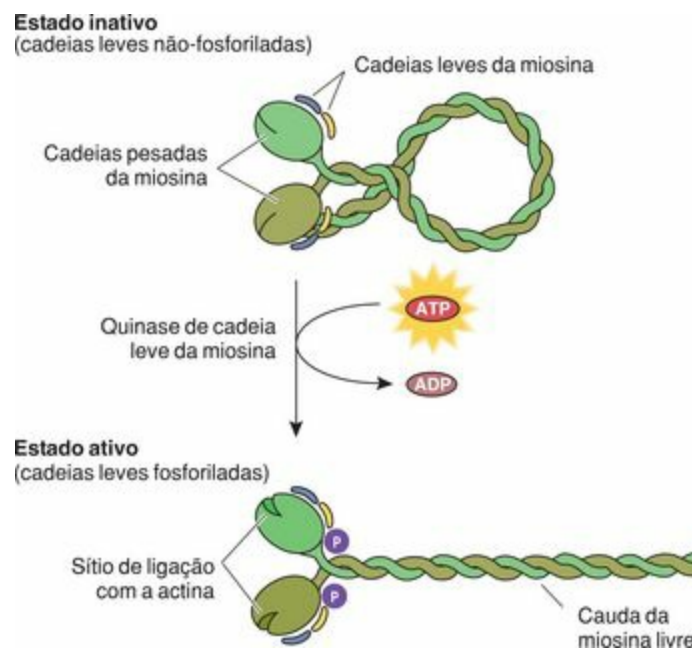


Figura 8-27 A ativação de uma molécula de miosina da célula muscular lisa. ADP, difosfato de adenosina; ATP, trifosfato de adenosina; P, fosfato ligado à cadeia leve da miosina.

(Modificado de Alberts B, Bray D, Lewis J, et al.: *Molecular Biology of the Cell*. New York, Garland Publishing, 1994.)

A contração das fibras musculares lisas ocorre da seguinte maneira:

Os íons cálcio, liberados pelo retículo sarcoplasmático e também entrando na célula pelas cavéolas formadas pela membrana plasmática, se ligam à **calmodulina** (uma proteína reguladora presente em todos os organismos vivos), alterando assim sua conformação. O complexo Ca^{2+} -calmodulina se une à caldesmona, resultando na liberação do sítio ativo para a actina F, e em seguida ativando a **quinase de cadeia leve da miosina**.

A cinase de cadeia leve da miosina fosforila uma das cadeias leves da miosina, conhecida como **cadeia reguladora**, permitindo o desdobramento da porção da meromiosina leve para formar a típica forma de “taco de golfe” da miosina II (**Fig. 8-27**).

A cadeia leve fosforilada permite a interação entre a actina e o subfragmento S1 da miosina II, o que resulta em contração.

Devido ao fato de que tanto a fosforilação como os processos de formação e dissociação das pontes cruzadas de miosina ocorrerem lentamente, o processo de contração das células musculares lisas leva mais tempo do que a contração das musculaturas esquelética e cardíaca. É interessante que a hidrólise de ATP também ocorra de forma bem mais lenta e as cabeças da miosina permaneçam unidas ao miofilamento delgado por um tempo maior do que nas fibras musculares estriadas. Deste

modo, a contração do tecido muscular liso não é somente *prolongada*, mas também requer *menos energia*.

A diminuição nos níveis de cálcio sarcoplasmático resulta na dissociação do complexo **calmodulina- Ca^{2+}** , causando a inativação da quinase de cadeia leve da miosina. A desfosforilação subsequente da cadeia leve da miosina, catalisada pela enzima **miosina fosfatase**, faz com que haja novamente o **mascaramento** do sítio de ligação da miosina com a actina, com o subsequente **relaxamento** da fibra muscular.

Inervação do Tecido Muscular Liso

As junções neuromusculares no tecido muscular liso não são organizadas de modo tão específico como as do tecido muscular esquelético. As sinapses podem variar de 15 a 100 nm de largura. A conformação dos botões sinápticos é do tipo **em passagem** (*en passant*), os quais ocorrem como dilatações axonais que contêm **vesículas sinápticas**, contendo **noradrenalina** para inervação simpática, ou **acetilcolina** para inervação parassimpática.

Em certos casos, cada célula muscular lisa recebe inervação individual, como na íris e no ducto deferente. Conforme descrito anteriormente, o músculo liso que tem suas células inervadas desta maneira é referido como músculo **multiunitário**.

Outras células musculares lisas, como as do trato gastrointestinal e do útero, não possuem inervação individual; em vez disso, apenas poucas células musculares são equipadas com junções neuromusculares. Como discutido anteriormente, a transmissão do impulso nervoso neste tipo de tecido muscular liso, denominado **músculo liso unitário** (ou **músculo liso visceral**), ocorre através de **junções comunicantes** (junções do *tipo gap*) formadas entre células musculares lisas adjacentes. O músculo liso visceral também pode ser regulado por fatores humorais ou do microambiente, como a ocitocina no útero ou o estiramento das fibras musculares nos intestinos.

Há ainda outros músculos lisos do corpo que são de um tipo **intermediário**, nos quais uma certa porcentagem das células recebe inervação individual (de 30% a 60%).

REGENERAÇÃO DO TECIDO MUSCULAR

Embora o **tecido muscular estriado esquelético** não tenham capacidade de atividade mitótica, o tecido pode se regenerar devido à presença de células satélites. Estas células podem entrar em atividade mitótica, resultando em **hiperplasia**, subsequente à lesão muscular. Em outras circunstâncias, como o “fisiculturismo”, as células satélites podem se fundir a células musculares preexistentes, aumentando assim a massa muscular, e causando **hipertrofia** do músculo esquelético. As células musculares estriadas esqueléticas regulam seu número e seu tamanho pela secreção de **miostatina**, um membro de uma superfamília das moléculas de sinalização extracelular da qual faz parte o fator de crescimento transformante β (TGF- β). Certos camundongos mutantes, cujas fibras musculares esqueléticas não podem produzir miostatina, possuem músculos enormes que não somente possuem maior número de células, mas também suas células são muito maiores do que as dos camundongos normais.

O **tecido muscular estriado cardíaco** é incapaz de se regenerar. Após lesão, como por exemplo, um infarto do miocárdio, **fibroblastos** invadem a região afetada, entram em divisão celular e formam um tecido conjuntivo fibroso (cicatriz) para reparar o dano.

As **células musculares lisas** retêm sua capacidade mitótica para formar mais células musculares lisas. Esta habilidade é especialmente evidente no útero gravídico, onde a parede muscular se torna mais espessa tanto por hipertrofia de células individuais como por hiperplasia derivada da atividade mitótica das células musculares lisas. Pequenos defeitos, subsequentes à lesão, podem resultar na formação de novas células musculares lisas. Estas novas células podem ser originadas através da atividade mitótica das células musculares lisas preexistentes, como nos tratos gastrointestinal e urinário, ou a partir da diferenciação de **pericitos** relativamente indiferenciados que acompanham alguns vasos sanguíneos.

CÉLULAS MIOEPITELIAIS E MIOFIBROBLASTOS

Certas células associadas a unidades secretoras glandulares possuem capacidades contráteis. Estas células mioepiteliais são modificadas para auxiliar na liberação dos produtos de secreção para dentro dos ductos das glândulas. As células mioepiteliais são achatadas e possuem longos prolongamentos que envolvem as porções secretoras de algumas glândulas exócrinas ([Cap. 5](#), [Figs. 5-24](#) e [Figs. 5-25](#)). As células mioepiteliais contêm abundantes filamentos de actina e miosina. Os mecanismos e o controle da contração nas células mioepiteliais são bastante semelhantes, mas não idênticos, aos do tecido muscular liso.

Nas glândulas mamárias em lactação, as células mioepiteliais se contraem pelo estímulo da **ocitocina** liberada pelo hipotálamo; nas glândulas lacrimais, as células mioepiteliais se contraem pela ação da **acetilcolina**.

Os miofibroblastos são semelhantes aos fibroblastos, porém possuem abundantes quantidades de filamentos de actina e miosina. Estas células podem se contrair e são especialmente proeminentes em regiões de cicatrização de feridas e de erupção dentária.

¹ N. do R. C.: Atualmente considera-se também como endomísio a pequena quantidade de tecido conjuntivo frouxo existente por entre as fibras musculares estriadas esqueléticas, a qual sustenta a riquíssima rede capilar dos músculos esqueléticos

Tecido Nervoso

O tecido nervoso constituído por até um trilhão de neurônios com milhares de interconexões, forma o complexo sistema de comunicação neuronal dentro do corpo. Alguns neurônios têm **receptores**, elaborados em seus terminais, que são especializados na recepção de diferentes tipos de estímulos (p. ex., mecânicos, químicos, térmicos) e na sua transdução em impulsos nervosos, que podem ser finalmente conduzidos aos centros nervosos. Estes impulsos são em seguida transferidos a outros neurônios, para processamento e transmissão para centros superiores onde ocorre a percepção de sensações, ou para a iniciação das respostas motoras.

Para realizar estas funções, o sistema nervoso está organizado anatomicamente no **sistema nervoso central (SNC)**, que compreende o encéfalo e a medula espinal, e o **sistema nervoso periférico (SNP)**. O SNP, localizado fora do SNC, inclui os nervos cranianos, que se originam no encéfalo; os nervos espinais, que se originam na medula espinhal; e os gânglios associados a eles.

Funcionalmente, o SNP está dividido em um **componente sensorial (aférente)**, que recebe e transmite impulsos ao SNC para o processamento, e um **componente motor (eferente)**, o qual se origina no SNC e transmite os impulsos nervosos aos órgãos efetores ao longo do corpo. O componente motor é subsequentemente subdividido da seguinte maneira:

No **sistema somático**, através do qual os impulsos originados no SNC são transmitidos diretamente, através de um único neurônio, aos músculos esqueléticos.

No **sistema autônomo**, onde, ao contrário, os impulsos do SNC primeiramente são transmitidos a um **gânglio** autônomo através de um neurônio; um segundo neurônio originado no gânglio autônomo em seguida transmite os impulsos à musculatura lisa, à musculatura cardíaca, ou a glândulas.

Além dos neurônios, o tecido nervoso contém numerosas outras células, coletivamente denominadas **células da neurógli**a, que não recebem ou transmitem impulsos; em vez disso, estas células sustentam os neurônios de várias maneiras.

DESENVOLVIMENTO DO TECIDO NERVOSO

O sistema nervoso se desenvolve a partir do ectoderma do embrião em resposta a moléculas sinalizadoras provenientes da notocorda.

À medida que a notocorda se desenvolve inicialmente na vida embrionária, ela libera moléculas sinalizadoras que induzem o ectoderma suprajacente a formar um **neuroepitélio**, o qual se espessa e forma a **placa neural**. Conforme as margens desta placa continuam a se espessar, ela sofre uma invaginação ao longo de sua linha média formando o **sulco neural**, cujas bordas continuam a crescer uma em direção à outra até se fundirem, formando o **tubo neural**. A extremidade rostral (anterior) desta estrutura desenvolve-se no encéfalo; a porção restante (caudal) do tubo neural desenvolve-se na medula espinhal. Além disso, o tubo neural dá origem à neurógliia, ao epêndima, aos neurônios, e ao plexo coróide.

Pequenas massas de células nas margens laterais da placa neural, que não são incorporadas no tubo neural, formam as **cristas neurais**. Este grupo de células começa a migrar, afastando-se do tubo neural em desenvolvimento. Chegando a seu destino, estas células formam muitas estruturas, incluindo as seguintes:

- A maior parte dos componentes sensoriais do SNP
 - Neurônios sensoriais dos gânglios sensitivos craniais e espinhais (gânglios da raiz dorsal)
 - Gânglios autônomos e neurônios autônomos pós-ganglionares, que se originam deles
 - Grande parte do mesênquima da região da cabeça e do pescoço
 - Melanócitos da pele e da mucosa oral
 - Odontoblastos (células responsáveis pela produção da dentina)
 - Células cromafins da medula supra-renal
 - Células da aracnóide e da pia-máter
 - Células satélites dos gânglios periféricos autônomos e da raiz dorsal
 - Células de Schwann
-

CORRELAÇÕES CLÍNICAS

A organogênese anormal do SNC resulta em vários tipos de malformações congênicas. A **espinha bífida** é ocasionada pelo fechamento defeituoso da coluna vertebral. Em casos graves, a medula espinal e as meninges podem fazer protrusão através das áreas que não se fundiram. A **espinha bífida anterior** é ocasionada pelo fechamento defeituoso das vértebras. Casos graves podem estar associados a defeitos no desenvolvimento das vísceras do tórax e do abdome.

Na **anencefalia**, ocorre um defeito no desenvolvimento do neuroporo anterior, que não se fecha, com um encéfalo malformado e ausência de abóbada craniana. Usualmente, a anencefalia não é compatível com a vida.

A **epilepsia** pode resultar da migração anormal de células do córtex cerebral, as quais rompem o funcionamento interneuronal normal.

A **doença de Hirschsprung**, também conhecida como **megacólon congênito**, ocorre quando as células das cristas neurais não invadem a parede do tubo digestivo, principalmente ao nível do intestino grosso. A parede do tubo intestinal não possui o **plexo de Auerbach**, uma parte do sistema nervoso parassimpático que inerva a porção distal do colo. A ausência deste plexo causa dilatação e hipertrofia do cólon.

CÉLULAS DO SISTEMA NERVOSO

As células do sistema nervoso são divididas em **duas categorias**: os neurônios, responsáveis pelas funções de percepção, integração e motoras do sistema nervoso; e as células da neuróglia, que sustentam e protegem os neurônios.

Neurônios

As células responsáveis pela percepção e transmissão dos impulsos nervosos do e para o SNC são os neurônios. Com um diâmetro variando de 5 a 150 nm, os neurônios estão tanto entre as menores quanto as maiores células do corpo.

Estrutura e Função dos Neurônios

Os neurônios são constituídos por um corpo celular, dendritos, e um axônio.

A maioria dos neurônios é constituída por três partes diferentes: um corpo celular, múltiplos dendritos, e um único axônio. O **corpo celular** do neurônio, também conhecido como **pericário** ou **soma**, é a porção central da célula onde se situam o núcleo e o citoplasma perinuclear. Geralmente, os neurônios no SNC são poligonais ([Fig. 9-1](#)), com superfícies côncavas entre alguns prolongamentos celulares, enquanto os neurônios dos gânglios da raiz dorsal (um gânglio sensorial do SNP) têm um corpo celular arredondado do qual parte somente um único prolongamento ([Fig. 9-2](#)). Os corpos celulares apresentam diferentes tamanhos e formatos que são característicos dos seus tipos e de sua localização. Estas diferentes morfologias serão descritas adiante na discussão sobre as várias regiões do sistema nervoso.

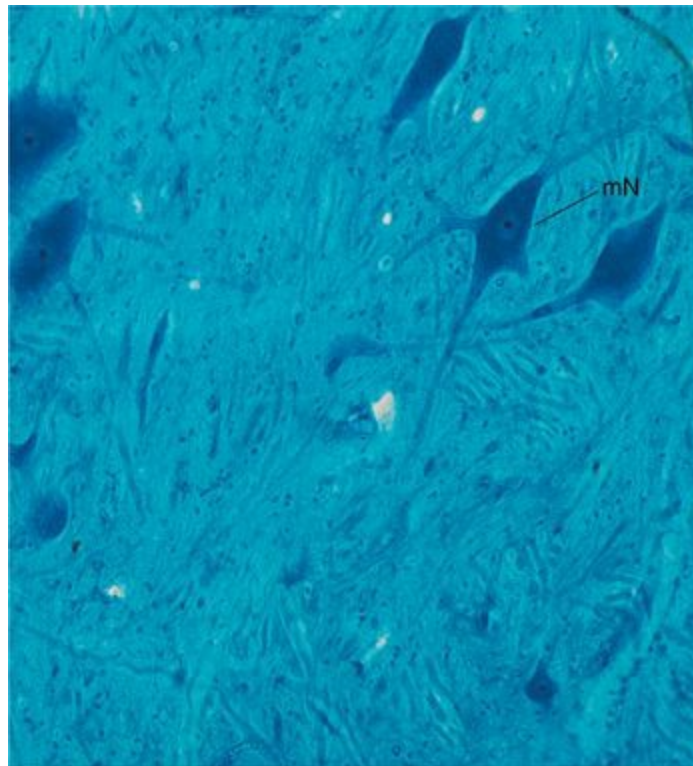


Figura 9-1 Fotomicrografia da substância cinzenta da medula espinal (270×). Observe os corpos celulares de neurônios multipolares (mN) e seus prolongamentos.

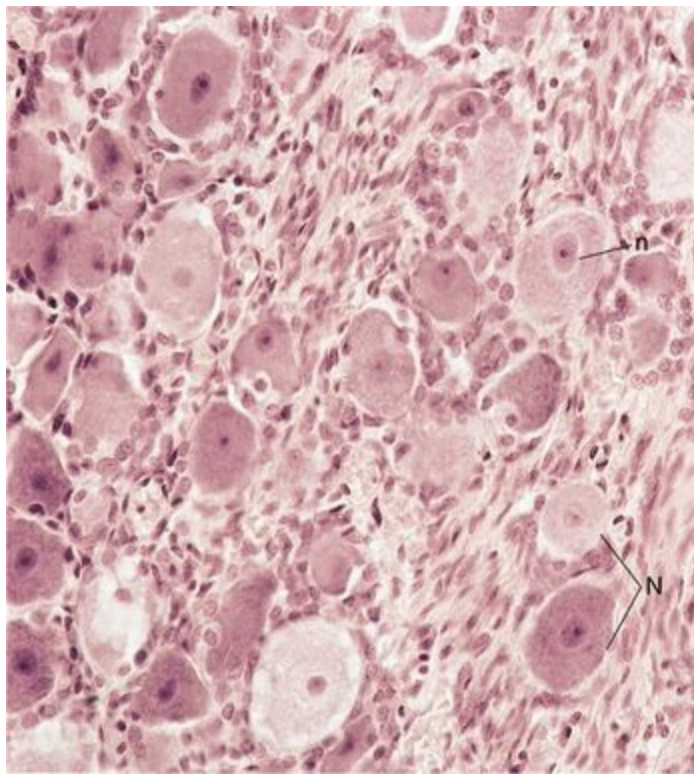
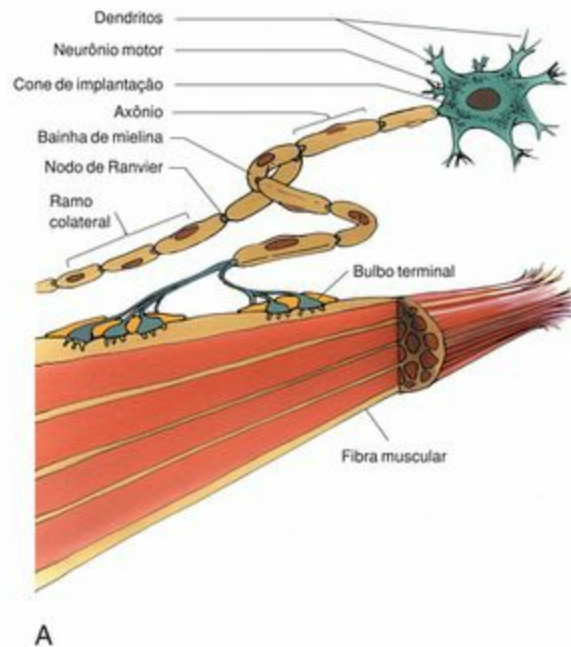
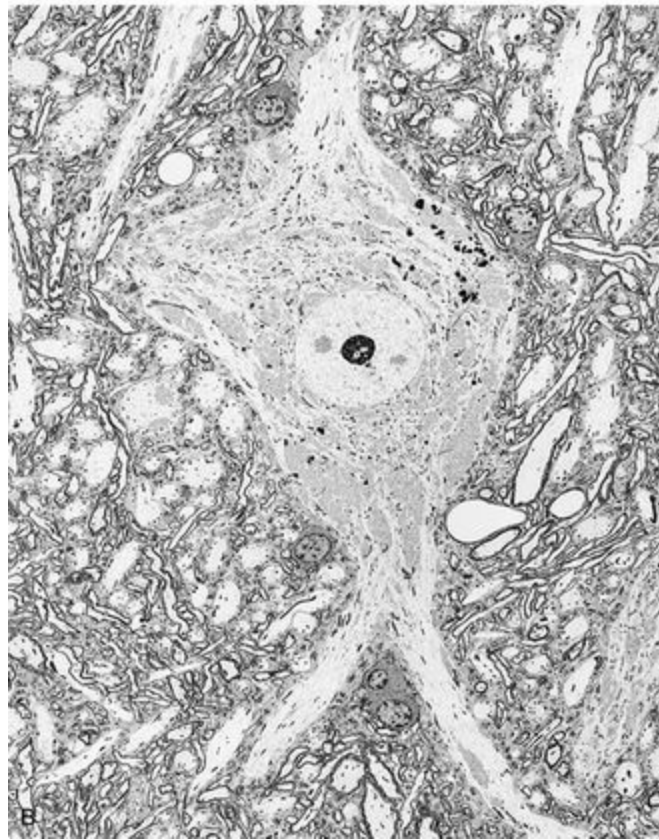


Figura 9-2 Fotomicrografia de um gânglio sensitivo (270×). Observe os grandes corpos celulares neuronais (N) com nucléolos evidentes em seus núcleos (n).

Projetandose dos corpos celulares estão os **dendritos**, prolongamentos especializados para a recepção de estímulos advindos de células sensoriais, axônios e de outros neurônios (Fig. 9-3). Os dendritos são freqüentemente multirramificados. Eles são arborizados de modo a poderem receber estímulos múltiplos vindos, simultaneamente, de outros neurônios. Os impulsos nervosos recebidos pelos dendritos são subseqüentemente transmitidos para o soma.



A



B

Figura 9-3 A, Neurônio motor típico. B, Eletromicrografia de um neurônio do corno ventral da medula espinal com vários de seus dendritos (1.300×).

(B, De Ling EA, Wên CY, Shieh JY, et al: Neuroglial response to neuron injury: A study using intraneural injection of Ricinus communis agglutinin-60. J Anat 164:201-213, 1989.)

Cada neurônio possui um único **axônio**, um prolongamento de diâmetro variável e com até 100 cm de comprimento, o qual geralmente apresenta dilatações terminais, conhecidas como **terminações axonais**, em sua extremidade ou próximo a ela. O axônio conduz os impulsos a partir do soma para outros neurônios, músculos, ou glândulas, mas também pode receber estímulos de outros neurônios, que podem modificar seu comportamento. De forma muito menos expressiva que os dendritos, o

axônio se arboriza apenas em suas extremidades. Estes terminais axônicos, também conhecidos como **bulbos terminais** (ou **botões terminais**), aproximam-se de outras células para formar uma **sinapse**, a região onde os impulsos podem ser transmitidos entre as células. Os neurônios podem ser classificados de acordo com seu formato e o arranjo de seus prolongamentos (Fig. 9-4).

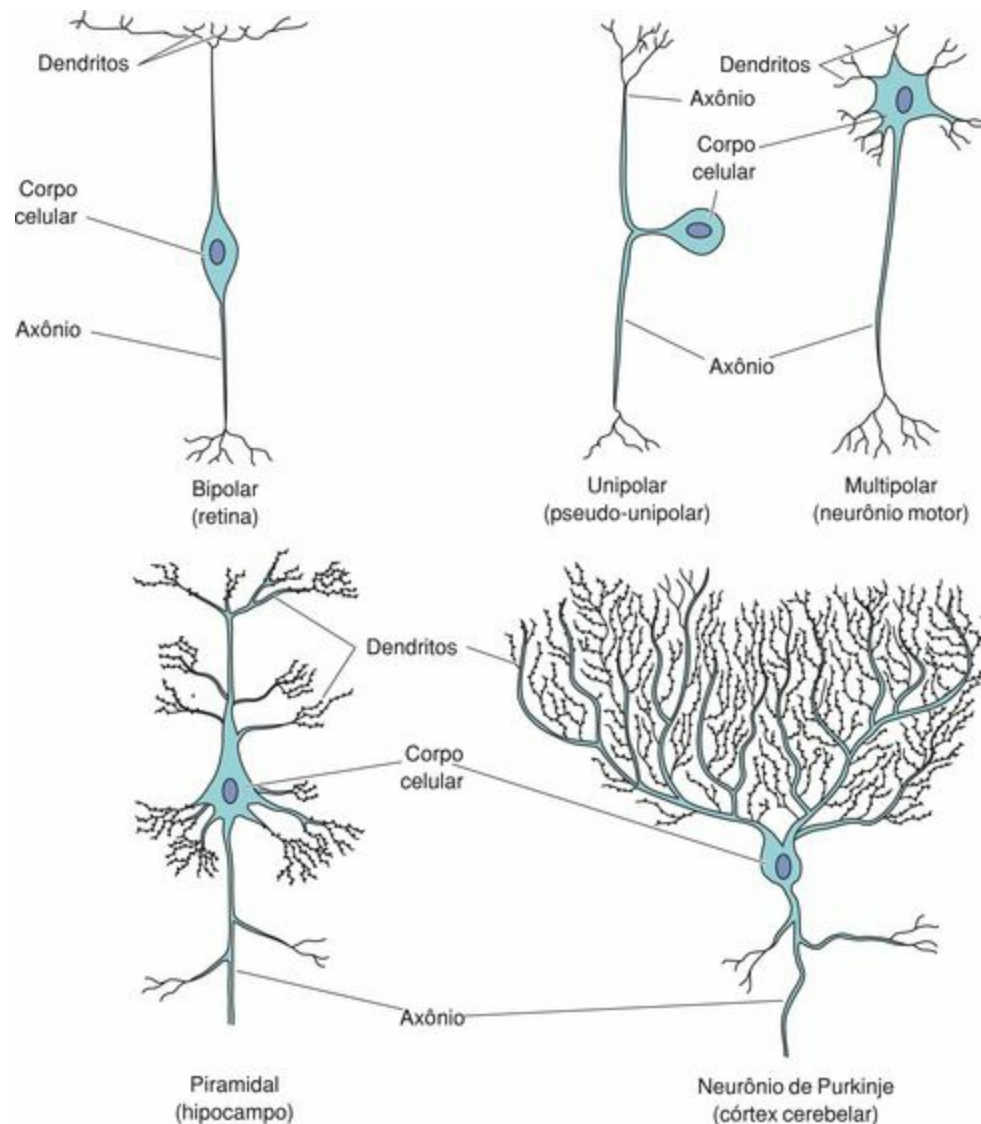


Figura 9-4 Os vários tipos de neurônios.

Corpo Celular do Neurônio (Soma)

O corpo celular é a região do neurônio que contém o núcleo, grande e palidamente corado, e o citoplasma perinuclear

O corpo celular é a região mais conspícua do neurônio, mas a maior parte do volume do citoplasma do neurônio está localizada nos prolongamentos originados do corpo celular. O **núcleo** é grande, usualmente de formato esférico a ovóide, e centralmente localizado. Ele contém uma cromatina finamente dispersa, indicativa de uma rica atividade sintética, apesar de neurônios menores poderem possuir uma certa quantidade de heterocromatina condensada inativa. Um nucléolo bem definido é também muito comum.

O **citoplasma** do corpo celular, também denominado de pericárdio, apresenta um abundante retículo endoplasmático granular (REG) com muitas cisternas dispostas paralelamente, uma característica especialmente proeminente nos grandes neurônios motores. Os polirribossomas também estão dispersos por todo o citoplasma. Quando as cisternas empilhadas do REG e os polirribossomas são corados com corantes básicos, eles aparecem como grumos de material basófilo denominados **corpúsculos de Nissl**, visíveis ao microscópio óptico. O REG está também presente na região dendrítica do neurônio, mas somente como curtas e dispersas cisternas ramificadas. O REG está ausente no **cone de implantação** do axônio, a região do corpo celular da qual sai o axônio; no entanto, o retículo endoplasmático liso (REL) está presente no axônio.

Apesar de os corpúsculos de Nissl terem tamanho, formato e aparência características para cada tipo de neurônio, não foi observado nenhum padrão. Em geral, os pequenos neurônios apresentam corpúsculos de Nissl pequenos, mas nem todos os grandes neurônios apresentam grandes corpúsculos de Nissl. Estas diferenças podem estar relacionadas a mudanças nas condições fisiológicas e patológicas do neurônio.

A maioria dos neurônios tem REL abundante em todo o corpo celular; este retículo estende-se para os dendritos e para o axônio, formando **cisternas hipolemais**, imediatamente abaixo da membrana plasmática. Estas cisternas são contínuas com o REG no corpo celular e se estendem por entre os corpúsculos de Nissl ao se dirigirem para os dendritos e para o axônio. Apesar de sua função não estar clara, sabe-se que as cisternas hipolemais seqüestram cálcio e contêm proteínas. Estas cisternas podem servir como um conduto para a distribuição de proteínas ao longo da célula. Alguns autores teorizam que as vesículas de transporte e sinápticas brotam destas cisternas, mas ainda há muito que se esclarecer sobre este assunto.

Um proeminente **aparelho de Golgi** justanuclear está presente, constituído por várias cisternas intimamente associadas, que apresentam uma periferia dilatada, característica de células secretoras de proteínas. Acredita-se que o aparelho de Golgi seja o responsável pelo acondicionamento de substâncias neurotransmissoras ou enzimas essenciais para a sua produção no axônio.

Numerosas **mitocôndrias** estão dispersas por todo pericárdio, dendritos e axônio, mas elas são mais abundantes nas terminações axonais. Em geral, as mitocôndrias nos neurônios são mais delgadas do que em outras células, e suas cristas ocasionalmente estão orientadas longitudinalmente, e não transversalmente. Foi demonstrado que as mitocôndrias neuronais estão constantemente se movendo ao longo de microtúbulos no citoplasma.

Grande parte dos neurônios adultos apresenta somente um **centríolo** associado ao corpúsculo basal de um cílio; ele possui um arranjo $9 + 0$ de microtúbulos ([Cap. 2](#)). Como os neurônios não entram em divisão celular, acredita-se que seus centríolos sejam estruturas vestigiais.

INCLUSÕES

As inclusões localizadas nos corpos celulares de neurônios incluem substâncias tais como melanina e pigmentos de lipofuscina, assim como gotículas lipídicas.

Os grânulos de melanina, cuja cor varia do castanho-escuro ao preto, são encontrados nos neurônios em algumas regiões do SNC (p. ex., principalmente na substância negra e no *locus ceruleus*, com menores quantidades no núcleo motor dorsal do nervo vago e da medula espinhal) e nos gânglios simpáticos do SNP. A função destes grânulos nos diversos locais é desconhecida. No entanto, a diidroxifenilalanina (DOPA), ou metildopa, o precursor deste pigmento, é também o precursor dos neurotransmissores dopamina e noradrenalina. Conseqüentemente, tem sido sugerido que a melanina pode se acumular como um subproduto da síntese destes neurotransmissores.

A **lipofuscina**, um grânulo pigmentar de tonalidade castanho-amarelada com formato irregular, é mais prevalente no citoplasma de neurônios de adultos mais idosos, e acredita-se que seja um remanescente da atividade enzimática lisossomal. Os grânulos de lipofuscina aumentam em número com a idade e podem deslocar as organelas e o núcleo para um lado da célula, possivelmente afetando a função celular. É interessante que algumas células (p. ex., células de Purkinje do córtex do cerebelo) não acumulam lipofuscina. Pigmentos contendo ferro também podem ser observados em alguns neurônios do SNC e podem se acumular com a idade.

Algumas vezes observam-se **gotículas lipídicas** no citoplasma dos neurônios, que podem ser resultado de um metabolismo defeituoso ou de reservas de energia. **Grânulos de secreção** são observados em células neurosecretoras; muitos desses grânulos contêm moléculas sinalizadoras.

COMPONENTES DO CITOESQUELETO

Quando preparados com impregnação pela prata para visualização em microscopia óptica, o citoesqueleto exibe **neurofibrilas**¹¹ (até 2 µm de diâmetro) percorrendo o citoplasma do soma e estendendo-se para os prolongamentos. Estudos por microscopia eletrônica revelam três estruturas filamentosas diferentes: **microtúbulos** (24 nm de diâmetro), **neurofilamentos** (filamentos intermediários com 10 nm de diâmetro), e **microfilamentos** (6 nm de diâmetro). As neurofibrilas observadas pela microscopia óptica possivelmente representam acúmulos de feixes de neurofilamentos, uma sugestão reforçada pelo fato de os neurofilamentos serem corados pelo nitrato de prata. Os microfilamentos (filamentos de actina) estão associados à membrana plasmática. Os microtúbulos dos neurônios são idênticos aos de outras células, exceto pela **proteína associada a microtúbulos MAP-2**, que é encontrada no citoplasma do corpo celular e dos dendritos, enquanto a MAP-3 está presente somente no axônio.

Dendritos

Os dendritos recebem estímulos de outras células nervosas.

Os dendritos são prolongamentos do corpo celular que aumentam muito o campo receptor dos neurônios. Em alguns neurônios, no entanto, o corpo celular e a extremidade proximal do axônio também podem ter capacidade receptora. A maior parte dos neurônios possui múltiplos dendritos, cada um deles partindo do corpo celular, geralmente como um tronco único e curto que se ramifica várias vezes em ramos cada vez menores, afinando-se nas extremidades como os ramos de uma árvore. O padrão de ramificação dos dendritos é característico para cada tipo de neurônio. A base do dendrito parte do corpo celular e contém o conjunto típico de organelas, exceto aparelhos de Golgi (Fig. 9-5). Afastando-se da base, avançando em direção à extremidade distal do dendrito, algumas organelas tornam-se escassas ou estão ausentes.

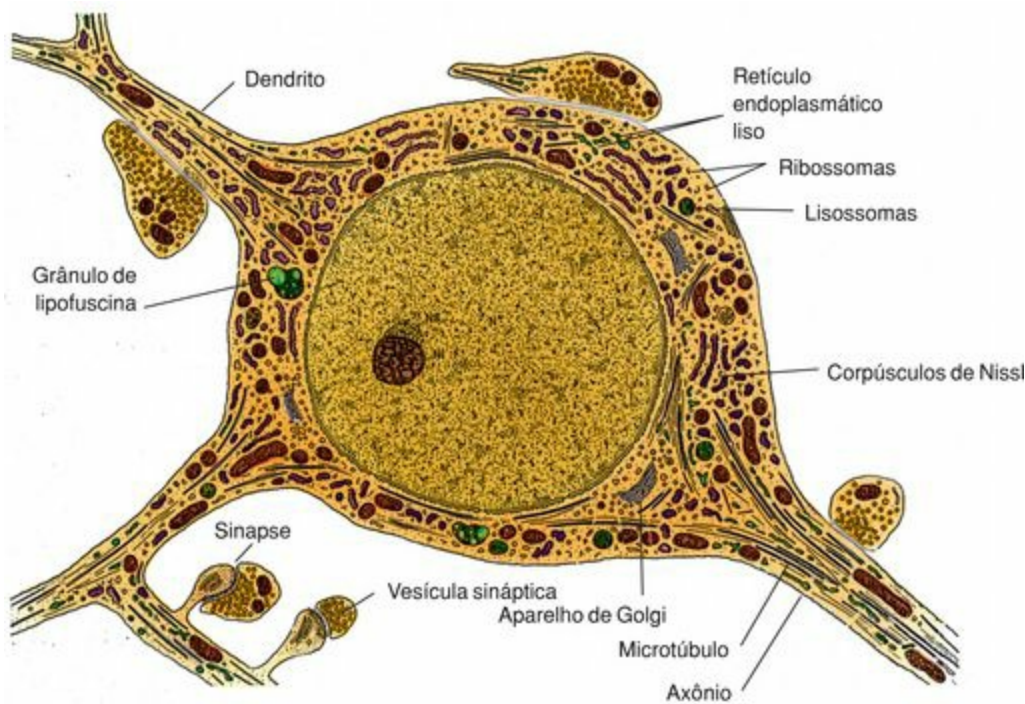


Figura 9-5 Ultra-estrutura do corpo celular de neurônio.

(De Lentz TL: *Cell Fine Structure: An Atlas of Drawings of Whole-Cell Structure*. Philadelphia, WB Saunders, 1971.)

Nos dendritos da maioria dos neurônios, os neurofilamentos estão reduzidos a pequenos feixes ou filamentos isolados, os quais podem apresentar ligações cruzadas com os microtúbulos. No entanto, as mitocôndrias são abundantes nos dendritos. A ramificação dos dendritos, que resulta em uma extensa superfície para o estabelecimento de várias sinápticas, permite a um neurônio receber e integrar múltiplos, talvez centenas de milhares de impulsos. As espículas, pequenas expansões bulbosas localizadas nas superfícies de alguns dendritos, permitem que eles formem sinapses com outros neurônios. Estas espículas diminuem com a idade e devido a uma má nutrição, podendo apresentar mudanças estruturais em pessoas com trissomia do 13 e trissomia do 21 (síndrome de Down). Algumas vezes, os dendritos contêm vesículas e transmitem impulsos para outros dendritos.

Axônios

Os axônios transmitem impulsos a outros neurônios ou a células efetoras, em especial às células musculares e às glândulas.

O axônio surge do corpo celular ao nível da região do cone de implantação como um delgado prolongamento único, que se estende do corpo celular a distâncias maiores que os dendritos. Em algumas circunstâncias, os axônios de neurônios motores podem apresentar 1 metro ou mais de comprimento. A espessura do axônio está diretamente relacionada à velocidade de condução, de modo que quanto maior a velocidade, maior será o diâmetro do axônio. Embora a espessura do axônio varie, ela é constante ao longo de todo o axônio de um neurônio individual. Alguns axônios possuem **ramos colaterais**, que saem em ângulo reto do tronco axonal (Fig. 9-3A). Quando o axônio termina, ele pode se ramificar, formando alguns pequenos ramos (**arborização terminal**).

O **cone de implantação**, uma região piramidal do soma, não possui ribossomos e está geralmente localizado no lado do soma oposto aos dendritos. A porção do axônio que se origina do seu começo e vai até o início da bainha de mielina é denominada de **segmento inicial**. Sob o **axolema** (membrana plasmática do axônio) do segmento inicial, ocorre uma delgada camada elétron-densa cuja função não é conhecida, mas que se assemelha à camada localizada nos nodos de Ranvier. Esta área do soma não possui REG e ribossomos, mas apresenta abundantes microtúbulos e microfilamentos, os quais se acredita facilitar a regulação do diâmetro dos axônios. Em alguns neurônios, o número de neurofilamentos pode aumentar três vezes no segmento inicial, enquanto o número de microtúbulos aumenta apenas ligeiramente. É no segmento inicial, também conhecido como **zona de disparo**, onde os impulsos excitatórios e inibitórios se somam para determinar se ocorrerá a propagação de um potencial de ação.

O axoplasma (citoplasma do axônio) contém pequenas cisternas de REL, longas mitocôndrias delgadas e muitos microtúbulos; entretanto, não possui REG e polirribossomas. Desta maneira, a manutenção do axônio depende do soma. Os microtúbulos estão agrupados em pequenos feixes na origem do axônio e no seu segmento inicial; distalmente, entretanto, eles se dispõem como microtúbulos isolados, uniformemente espaçados, entremeados com neurofilamentos.

A membrana plasmática de algumas células neurogliais forma uma **bainha de mielina** ao redor de alguns axônios tanto do SNC quanto do SNP, os quais, portanto, são referidos como **axônios mielínicos** (Figs. 9-6 e 9-7) (o processo de mielinização está descrito em detalhes adiante). Os axônios que não possuem bainha de mielina são chamados de **axônios amielínicos** (Fig. 9-8). A condução dos impulsos nervosos é mais rápida ao longo dos axônios mielínicos do que nos axônios amielínicos. A fresco, a bainha de mielina dá um aspecto branco e brilhante ao axônio. A presença predominante da mielina nas regiões do SNC permite sua subdivisão em **substância branca** e **substância cinzenta**.

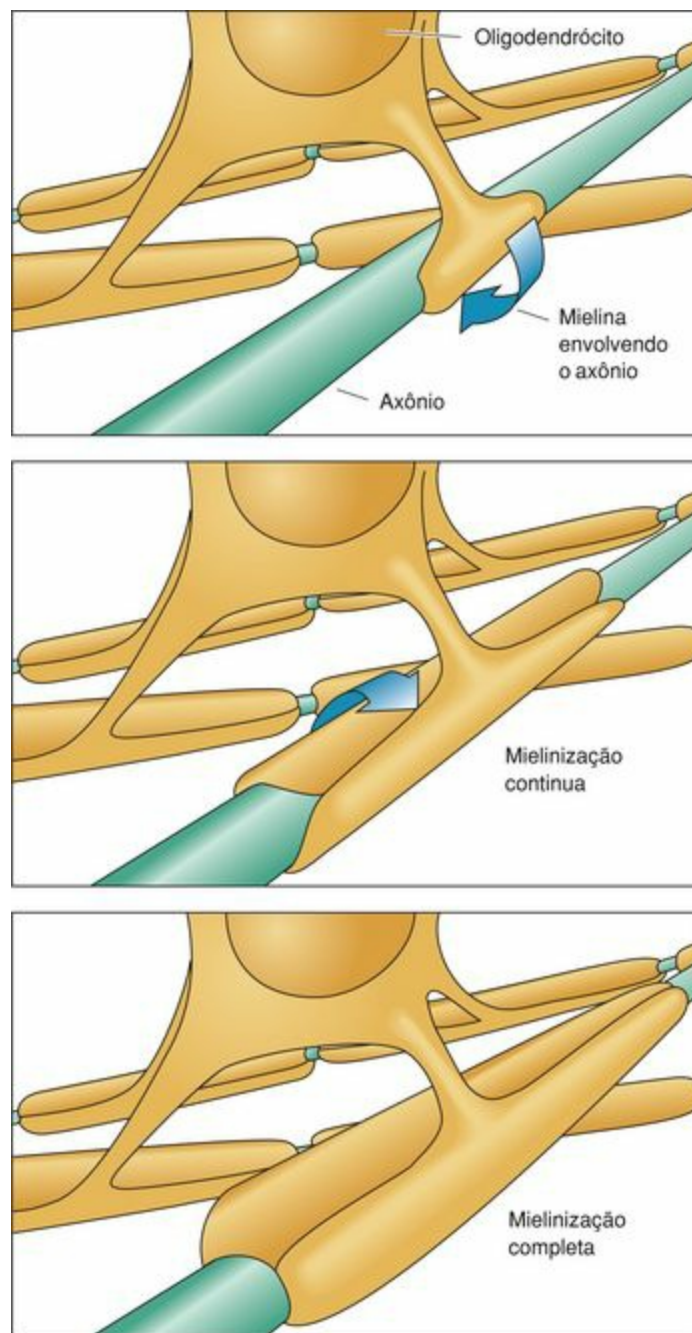


Figura 9-6 Processo de mielinização no sistema nervoso central. Ao contrário da célula de Schwann do sistema nervoso periférico, cada oligodendrócito é capaz de mielinizar vários axônios.

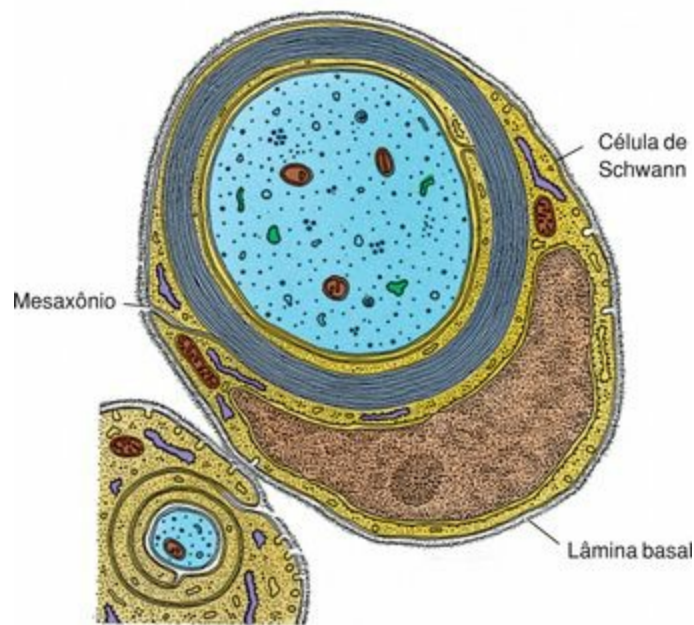


Figura 9-7 A ultra-estrutura de uma fibra nervosa mielínica e sua célula de Schwann.

(De Lentz TL: *Cell Fine Structure: An Atlas of Drawings of Whole-Cell Structure*. Philadelphia, WB Saunders, 1971.)

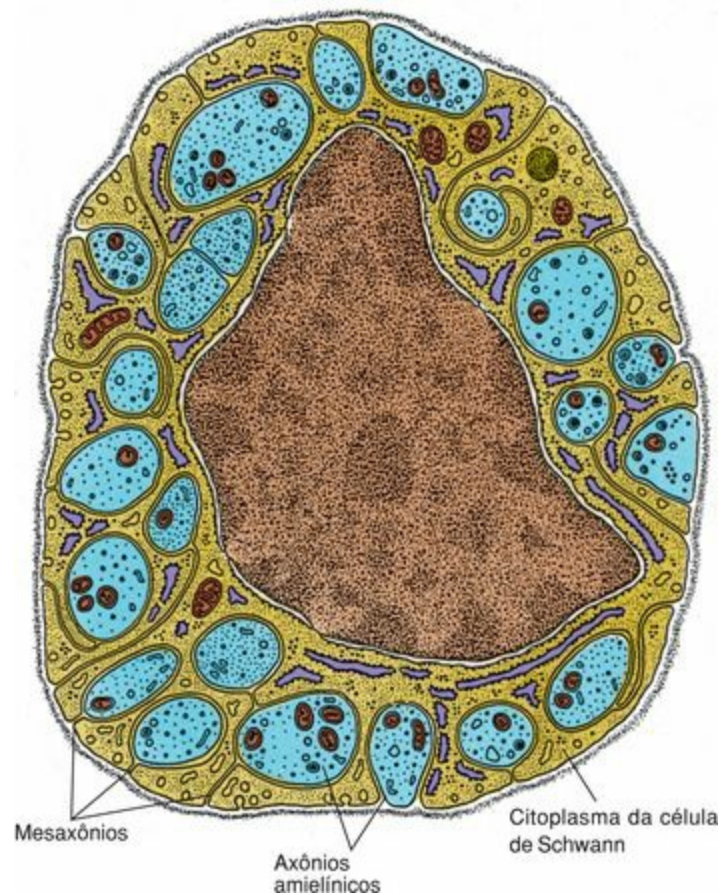


Figura 9-8 A ultra-estrutura de fibras nervosas amielínicas sustentadas por sua célula de Schwann.

(De Lentz TL: *Cell Fine Structure: An Atlas of Drawings of Whole-Cell Structure*. Philadelphia, WB Saunders, 1971.)

Além da condução do impulso nervoso, uma função importante do axônio é o **transporte axonal**

de materiais entre o soma e os terminais axônicos. No **transporte anterógrado**, a direção é do corpo celular ao terminal axônico; no **transporte retrógrado**, a direção é do terminal axônico até o corpo celular. O transporte axonal é crucial para as **relações tróficas** dentro do axônio porque ele está localizado entre os neurônios e músculos ou glândulas. Se estas relações são interrompidas, as células-alvo atrofiam.

CORRELAÇÕES CLÍNICAS

O transporte axonal retrógrado é usado por alguns vírus (p. ex., herpes simples e vírus da raiva) para difundirem-se de um neurônio para outro dentro de uma cadeia de neurônios. Este também é o método pelo qual toxinas (p. ex., tétano) são transportadas da periferia para o SNC.

O transporte axonal ocorre em três velocidades: rápida, intermediária, e lenta. O transporte mais rápido (até 400 mm/dia) ocorre no transporte anterógrado de organelas, as quais se movem mais rapidamente no citosol. No transporte retrógrado, a velocidade mais rápida é menos que a metade da observada no transporte anterógrado, sendo a mais lenta de somente cerca de 0,2 mm/dia. As velocidades do transporte axonal que estão entre os dois extremos são consideradas intermediárias.

O **transporte anterógrado** é usado na translocação de organelas e vesículas, assim como de macromoléculas tais como actina, miosina, e clatrina e de algumas enzimas necessárias para a síntese de neurotransmissores dos terminais axônicos. Os elementos que retornam do axônio ao corpo celular no **transporte retrógrado** incluem proteínas que constroem blocos de neurofilamentos, subunidades de microtúbulos, enzimas solúveis, e materiais capturados por endocitose (p. ex., vírus e toxinas). Além disso, pequenas moléculas e proteínas destinadas à degradação são transportadas para endolisossomos do soma.

O transporte axonal não somente distribui materiais para a condução nervosa e para a síntese de neurotransmissores, mas também serve para permitir e garantir a manutenção do citoesqueleto do axônio.

Desde a década de 1970, muito se aprendeu sobre a natureza e o funcionamento do neurônio através da enzima **peroxidase do rábano** para o estudo do mecanismo de transporte axonal retrógrado. Quando esta enzima é injetada no terminal axônico, ela pode ser posteriormente detectada por técnicas histoquímicas que marcam seu trajeto para o corpo celular. Ao estudar o transporte axonal anterógrado, pesquisadores injetam aminoácidos marcados com isótopos radioativos no corpo celular e em seguida determinam a radioatividade nos terminais axônicos usando a auto-radiografia.

Os microtúbulos são importantes no transporte anterógrado rápido por apresentarem uma polaridade, sendo sua extremidade mais (ou extremidade *plus*) voltada para o terminal axônico. Os **dímeros de tubulina**, ao alcançarem o axoplasma através do transporte anterógrado, são reunidos em microtúbulos em sua extremidade mais e despolimerizados em sua extremidade menos (ou extremidade *minus*). O mecanismo para o transporte anterógrado envolve a **quinesina**, uma proteína

associada a microtúbulos, porque um dos domínios desta proteína (domínio de carga) prende-se a uma vesícula e o outro domínio (domínio motor) interage de maneira cíclica com um microtúbulo, possibilitando desta maneira que a quinesina transporte a vesícula a uma velocidade de 3 mm/segundo. A **dineína**, uma outra proteína associada a microtúbulos, é responsável pelo movimento de vesículas ao longo dos microtúbulos no transporte retrógrado.

CORRELAÇÕES CLÍNICAS

Apesar de os **tumores neurológicos** serem responsáveis por cerca de 50% dos tumores intracranianos, os tumores de neurônios do SNC são raros. A maioria dos tumores intracranianos origina-se das células neurogliais (p. ex., **oligodendrogliomas benignos** e **astrocitomas malignos** fatais). Os tumores que surgem das células do tecido conjuntivo associado ao tecido nervoso (p. ex., **fibroma benigno** ou **sarcoma maligno**) são tumores do tecido conjuntivo e não estão relacionados ao sistema nervoso. Os tumores dos neurônios no SNP podem ser extremamente malignos (p. ex., o **neuroblastoma** na glândula supra-renal, que ataca principalmente as crianças).

Classificação dos Neurônios

Os neurônios são classificados morfologicamente em três tipos principais, de acordo com o seu formato e a disposição de seus prolongamentos.

Existem três tipos principais de neurônios (Fig. 9-4):

Os **neurônios bipolares**, que possuem dois prolongamentos que surgem do soma, um único dendrito e um único axônio. Os neurônios bipolares estão localizados nos gânglios vestibular e coclear, na retina e no epitélio olfatório da cavidade nasal.

Os **neurônios unipolares** (classicamente chamados de **neurônios pseudo-unipolares**), que possuem somente um prolongamento que parte do corpo celular, porém este prolongamento se ramifica mais adiante em um ramo periférico e um ramo central. O ramo central penetra no SNC, e o ramo periférico segue seu destino no corpo. Cada ramo é um axônio sob o ponto de vista morfológico e pode propagar impulsos nervosos, apesar de a porção mais distal do ramo periférico se arborizar e possuir pequenas terminações dendríticas que indicam sua função de recepção. Os neurônios unipolares desenvolvem-se a partir de neurônios bipolares embrionários, cujos prolongamentos migram ao redor do corpo celular durante o desenvolvimento e finalmente se fundem, formando um único prolongamento. Durante a transmissão do impulso nervoso, o impulso passa da extremidade dendrítica (receptora) do prolongamento periférico para o prolongamento central sem o envolvimento do corpo celular. Os neurônios unipolares estão presentes nos gânglios da raiz dorsal e em alguns dos gânglios dos nervos cranianos.

Os **neurônios multipolares**, o tipo mais comum, possuem múltiplos dendritos que partem do soma em vários arranjos e um único axônio. Eles estão presentes em todo o sistema nervoso, e a maioria deles é representada pelos neurônios motores. Alguns neurônios multipolares são denominados de

acordo com a sua morfologia (p. ex., células piramidais) ou recebem o nome do cientista que primeiro os descreveu (p. ex., células de Purkinje).

Os neurônios também são classificados em três grupos gerais de acordo com a sua função:

Os **neurônios sensitivos (aférentes)** recebem informações sensitivas nos terminais dendríticos e conduzem os impulsos ao SNC para o processamento. Os que estão localizados na periferia do corpo monitoram alterações no ambiente, e os que estão dentro do corpo monitoram o ambiente interno.

Os **neurônios motores (eferentes)** originam-se no SNC e conduzem seus impulsos aos músculos, glândulas, e a outros neurônios.

Os **interneurônios**, localizados completamente no SNC, funcionam como interconectores ou integradores que estabelecem uma rede de circuitos neuronais entre os neurônios sensitivos e os neurônios motores e outros interneurônios. Com a evolução, o número de neurônios no sistema nervoso humano cresceu enormemente, mas o maior aumento envolveu os interneurônios, que são os responsáveis pelo complexo funcionamento do corpo.

Células da Neuroglia

As células neurogliais funcionam dando o suporte físico e metabólico aos neurônios.

As células cuja função é dar suporte físico e metabólico e proteção aos neurônios formam coletivamente a neuróglia (Fig. 9-9). No sistema nervoso, podem existir até 10 vezes mais células neurogliais do que neurônios. As células neurogliais se dividem por mitose, enquanto os neurônios não podem — somente seus progenitores. Apesar de as células neurogliais formarem junções do *tipo gap* com outras células neurogliais, elas não reagem a ou propagam impulsos nervosos. As células neurogliais que residem exclusivamente no SNC incluem astrócitos, oligodendrócitos, células da microglia (células microgliais) e células ependimárias. As células de Schwann, embora localizadas no SNP, são também consideradas também como células da neuróglia.

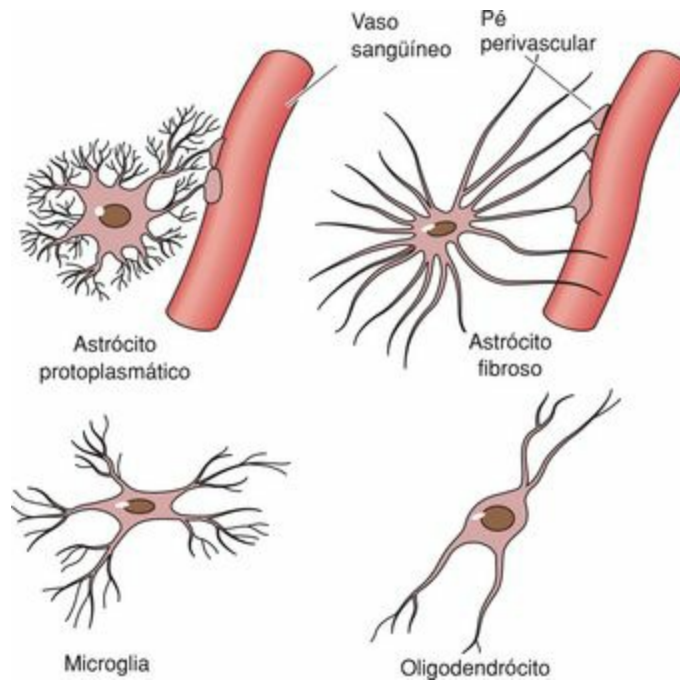


Figura 9-9 Os vários tipos de células da neuroglia central.

Astrócitos

Os astrócitos dão suporte estrutural e metabólico para os neurônios e atuam como captadores de íons e de neurotransmissores liberados no espaço extracelular.

Os astrócitos são as maiores células da neuroglia e existem como dois tipos distintos: (1) astrócitos protoplasmáticos na substância cinzenta do SNC e (2) astrócitos fibrosos presentes principalmente na substância branca do SNC. É difícil distinguir os dois tipos de astrócitos em fotomicrografias. Alguns pesquisadores sugeriram que eles podem ser as mesmas células atuando em diferentes ambientes. Eletromicrografias mostram distintos feixes citoplasmáticos de filamentos intermediários, de 8 a 11 nm de diâmetro, constituídos pela **proteína ácida fibrilar glial (GFAP)**, exclusiva dos astrócitos²

Os **astrócitos protoplasmáticos** são células estreladas com citoplasma abundante, um núcleo

grande, e muitos prolongamentos com curtas ramificações (Fig. 9-10). As pontas de alguns prolongamentos formam **pedicelos (pés vasculares)** que entram em contato com os vasos sanguíneos. Alguns astrócitos se dispõem adjacentes aos vasos sanguíneos, com o seu corpo celular justaposto à parede do vaso. Ainda outros astrócitos protoplasmáticos próximos à superfície do encéfalo ou da superfície da medula espinal possuem prolongamentos com extremidades dilatadas, semelhantes aos pés vasculares, os quais entram em contato com a pia-máter, formando a **membrana pio-glial**. Alguns astrócitos protoplasmáticos pequenos localizados adjacentes aos corpos celulares de neurônios constituem uma forma de células satélites.

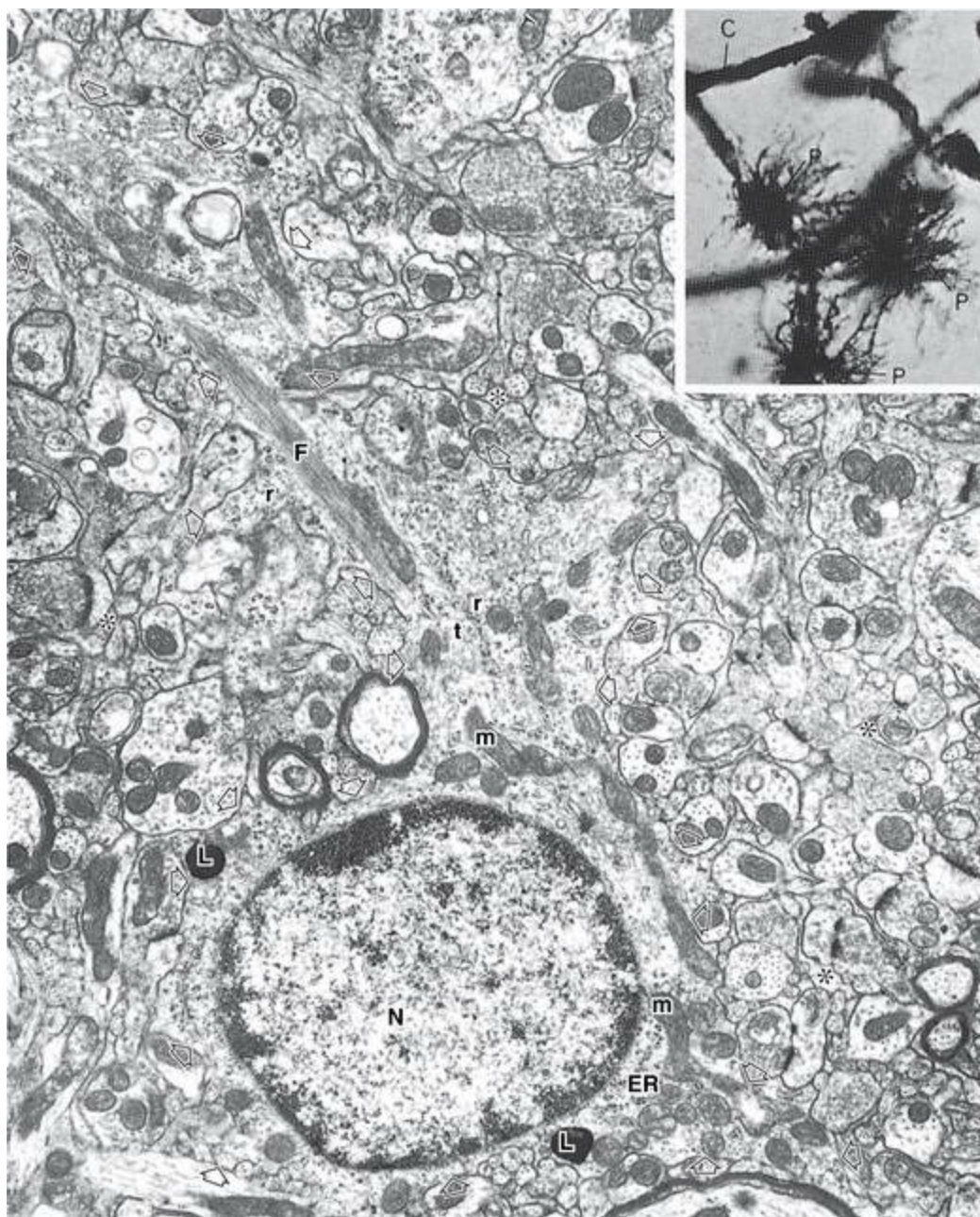


Figura 9-10 Eletromicrografia de um astrócito protoplasmático (11.400×). Observe o núcleo (N), filamentos (F), mitocôndrias (m), microtúbulos (t), ribossomas livres (r) e o retículo endoplasmático granular (REG). Dois lisossomas (L) são também identificados nos prolongamentos da neuroglia. Note o contorno irregular (*pontas de setas*) e os prolongamentos de outras células neurogliais do neurópilo (*asteriscos*). Destaque, fotomicrografia de três astrócitos protoplasmáticos altamente ramificados (P) ao redor de capilares (C).

Os **astrócitos fibrosos** possuem um citoplasma elétron-lucente contendo somente algumas organelas, ribossomas livres, e glicogênio (Fig. 9-11). Os seus prolongamentos são longos e pouco ramificados. Estes prolongamentos estão intimamente associados à pia-máter e aos vasos sanguíneos, mas estão separados destas estruturas pela sua própria lâmina basal.

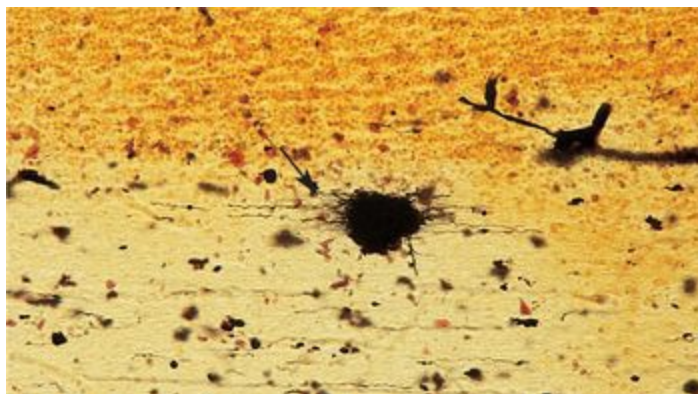


Figura 9-11 Fotomicrografia de um astrócito fibroso (*seta*) no cerebelo humano (132×).

Os astrócitos atuam na captura de íons, neurotransmissores, e de restos do metabolismo neuronal, tais como íons potássio (K^+), glutamato, e ácido γ -aminobutírico (GABA), acumulados no microambiente dos neurônios, especialmente nos nodos de Ranvier, onde estas células formam uma cobertura para o axônio. Os astrócitos também contribuem para o metabolismo energético dentro do córtex cerebral, liberando glicose a partir do glicogênio armazenado quando induzidos pelos neurotransmissores norepinefrina e peptídeo vasoativo intestinal (VIP). Os astrócitos localizados na periferia do SNC formam uma camada contínua sobre os vasos sanguíneos e podem auxiliar na manutenção da **barreira hematoencefálica**. Os astrócitos também são recrutados para áreas danificadas do SNC, onde formam um tecido cicatricial celular.

Oligodendrócitos

Os oligodendrócitos funcionam no isolamento elétrico e na formação da bainha de mielina no SNC.

Os oligodendrócitos são semelhantes aos astrócitos, mas são menores e contêm poucos prolongamentos com escassas ramificações. Os oligodendrócitos, as células da neuroglia que se coram mais intensamente, estão localizados tanto na substância branca quanto na substância cinzenta do SNC. Ao microscópio eletrônico, seu citoplasma elétron-denso contém um núcleo relativamente pequeno, REG abundante, muitos ribossomas livres e mitocôndrias, e um complexo de Golgi bem desenvolvido (Fig. 9-12). Os microtúbulos também estão presentes, especialmente na zona perinuclear e nos prolongamentos.



Figura 9-12 Eletromicrografia de um oligodendrócito (2.925×). Note o núcleo (N), o retículo endoplasmático (ER), o aparelho de Golgi (G), e mitocôndrias (m). Prolongamentos de astrócitos fibrosos (As) estão em contato com o oligodendrócito.

(De Leeson TS, Leeson CR, Paparo AA: Text/Atlas of Histology. Philadelphia, WB Saunders, 1988.)

Os **oligodendrócitos interfasciculares**, localizados em fileiras ao lado dos feixes de axônios, são responsáveis pela produção e pela manutenção da **mielina** em torno dos axônios do SNC, servindo para isolá-los ([Fig. 9-6](#)). Na produção de mielina, os oligodendrócitos funcionam similarmente às células de Schwann do SNP, exceto pelo fato de que um único oligodendrócito pode envolver vários axônios com seus vários prolongamentos, enquanto uma única célula de Schwann envolve somente um axônio com mielina. As células de Schwann também se diferenciam dos oligodendrócitos interfasciculares pelo fato de as células de Schwann possuírem uma lâmina basal e reterem algum citoplasma dentro dos domínios intracelulares das lamelas de mielina; além disso, no SNP, o tecido conjuntivo do endoneuro envolve a bainha de mielina e as células de Schwann que a circundam.

Os **oligodendrócitos satélites** estão situados próximos aos corpos celulares de grandes neurônios; sua função ainda não está esclarecida.

Células da Microglia

As células da microglia são membros do sistema mononuclear fagocitário.

Espalhadas por todo o SNC, as células da microglia são pequenas células intensamente coradas, que se assemelham levemente aos oligodendrócitos. Estas células possuem citoplasma escasso, um núcleo oval a triangular, e prolongamentos curtos e irregulares. Espinhas também estão presentes por sobre o corpo celular e os prolongamentos. Estas células atuam como fagócitos removendo fragmentos e estruturas danificadas no SNC. As células da microglia também protegem o sistema nervoso contra vírus, microrganismos, e formação de tumores. Quando ativadas, elas atuam como células apresentadoras de antígenos e secretam citocinas. Diferentemente das outras células da neuroglia, que são embriologicamente derivadas do tubo neural, as células da microglia se originam da medula óssea e fazem parte da população celular do sistema mononuclear fagocitário.

CORRELAÇÕES CLÍNICAS

Grandes populações de células da microglia estão presentes nos cérebros de pacientes com a síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) e vírus da imunodeficiência humana 1 (HIV-1). Apesar de o HIV-1 não atacar os neurônios, eles atacam as células microgлияis, as quais então produzem citocinas que são tóxicas para os neurônios.

Células Ependimárias

As células ependimárias formam membranas de revestimento e também podem atuar no transporte do fluido cérebro-espinhal.

As células ependimárias (ependimócitos) são células epiteliais colunares baixas a cubóides que revestem os ventrículos encefálicos e o canal central da medula espinal (ou canal ependimário). Elas são derivadas do neuroepitélio embrionário do sistema nervoso em desenvolvimento. O seu citoplasma contém abundantes mitocôndrias e feixes de filamentos intermediários. Em algumas regiões, estas células são ciliadas, uma característica que facilita a movimentação do **líquido cérebro-espinhal (LCE)**. No embrião, os prolongamentos que saem do corpo celular alcançam a superfície do encéfalo, mas no adulto os prolongamentos estão reduzidos, terminando nas células adjacentes.

Onde o tecido nervoso é delgado, as células ependimárias formam uma **membrana limitante interna**, revestindo o ventrículo, e uma **membrana limitante externa**, abaixo da pia-máter, ambas formadas por delgados pés vasculares fundidos. As modificações de algumas das células ependimárias nos ventrículos encefálicos participam na formação dos **plexos coróides**, que são responsáveis pela secreção e manutenção da composição química do LCE.

Os tanicitos, células ependimárias especializadas, projetam seus prolongamentos para o hipotálamo, onde terminam perto de vasos sangüíneos e de células neurosecretores. Acredita-se que

os tanicitos transportem o LCE às células neurosecretoras e, possivelmente, possam responder a mudanças nos níveis hormonais no LCE pelo descarregamento de produtos de secreção nos capilares da eminência mediana.

Células de Schwann

As células de Schwann formam as coberturas mielínica e não-mielínica dos axônios do SNP.

Ao contrário de outras células da neuroglia, as **células de Schwann** estão localizadas no SNP, onde envolvem os axônios. Elas podem formar tanto as coberturas mielínicas quanto as amielínicas dos axônios. Os axônios envolvidos por mielina são chamados de **fibras nervosas mielínicas**.

As células de Schwann são células achatadas cujo citoplasma contém um núcleo achatado, um pequeno aparelho de Golgi, e poucas mitocôndrias. A microscopia eletrônica mostrou que a mielina é a membrana plasmática da célula de Schwann, organizada numa bainha que se enrola várias vezes ao redor do axônio. Ao longo de toda a extensão do axônio, interrupções com intervalos regulares ocorrem na bainha de mielina, expondo o axônio; estas interrupções são denominadas **nodos de Ranvier** (Fig. 9-13). Cada nodo indica uma interface entre a bainha de mielina de duas células de Schwann diferentes localizadas ao longo do axônio.

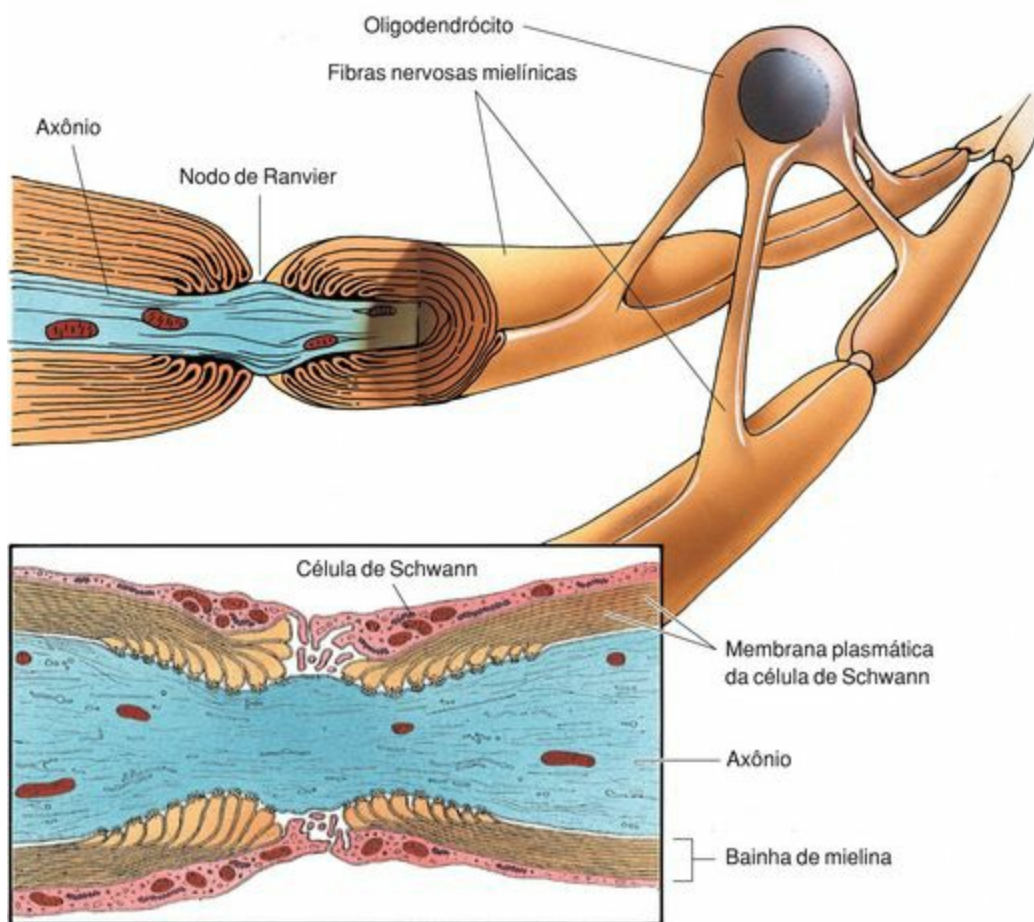


Figura 9-13 Representação esquemática da estrutura da mielina nos nodos de Ranvier de fibras nervosas no sistema nervoso central e no sistema nervoso periférico (*destaque*).

A porção externa das células de Schwann é recoberta por uma lâmina basal que se aprofunda ao nível dos nodos de Ranvier, cobrindo as áreas de superposição das lamelas da bainha de mielina de células de Schwann adjacentes. Desta maneira, cada célula de Schwann é recoberta por uma lâmina basal, assim como é o axônio ao nível dos nodos de Ranvier. Após uma lesão em um nervo, a fibra nervosa em regeneração é guiada pela lâmina basal até à estrutura a ser reinervada.

As áreas dos axônios cobertas por lamelas concêntricas de mielina formadas pela única célula de Schwann daquele segmento são denominadas **segmentos internodais**, que variam de 200 a 1.000 μm de comprimento. A microscopia óptica mostrou a existência de várias fendas oblíquas e de formato cônico na bainha de mielina de cada internodo, denominadas **fendas (ou incisuras) de Schmidt-Lanterman**. Estas fendas, vistas à microscopia eletrônica, mostram ser resquícios do citoplasma da célula de Schwann presos dentro das lamelas de mielina.

À medida que a membrana forma uma espiral em torno do axônio, ela produz uma série de linhas largas, mais densas, alternadas com linhas menos densas, mais estreitas, que ocorrem em intervalos de 12 nm. As linhas mais largas (3 nm de largura) são conhecidas como **linhas densas principais**. Elas representam as superfícies citoplasmáticas fundidas das membranas plasmáticas das células de Schwann. As **linhas intraperiódicas**, mais estreitas, representam a aposição dos folhetos externos da membrana plasmática da célula de Schwann. A microscopia eletrônica de alta resolução mostrou a existência de pequenos intervalos nas linhas intraperiódicas entre as camadas espiraladas da bainha de mielina, denominados **intervalos intraperiódicos**. Acredita-se que estes intervalos possibilitem o acesso de pequenas moléculas ao axônio. A região da linha intraperiódica que está intimamente em contato com o axônio é conhecida como **mesoaxônio interno**, enquanto seu lado mais externo, que está em contato com o corpo da célula de Schwann, é o **mesoaxônio externo** (Fig. 9-14; veja também a Fig. 9-7).

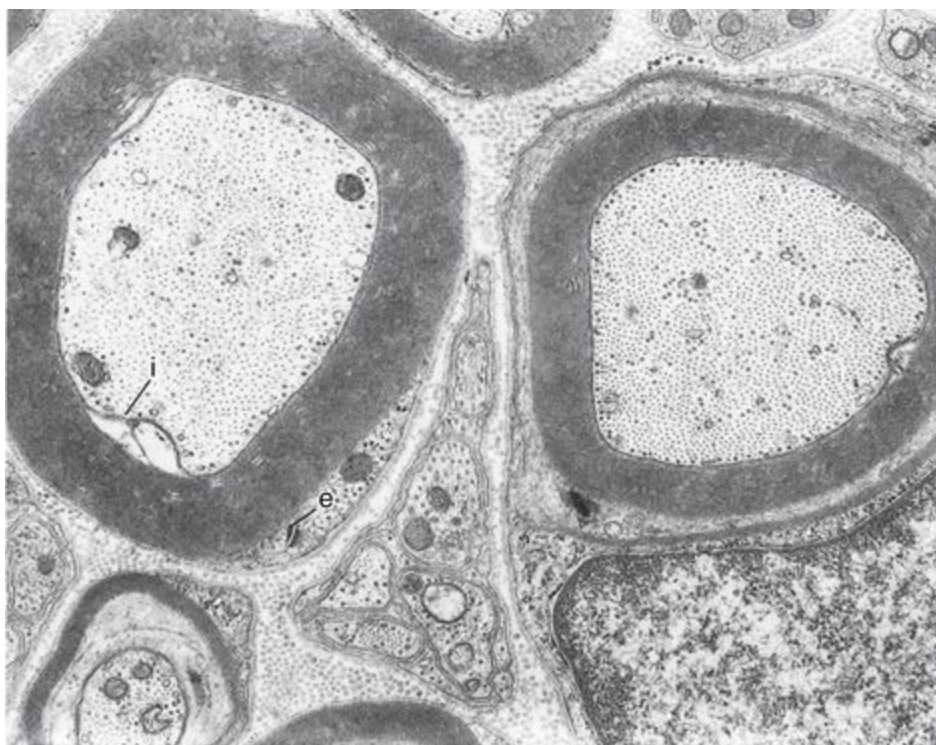


Figura 9-14 Eletromicrografia de um nervo periférico predominantemente mielínico. Nas fibras

nervosas mielínicas, note os mesaxônios interno (i) e externo (e), bem como o citoplasma e o núcleo da célula de Schwann.

(De Jennes L, Taurig HH, Conn PM: Atlas of the Human Brain. Philadelphia, Lippincott-Raven, 1995.)

Ainda não está totalmente esclarecido o mecanismo de **mielinização**, que é o processo pelo qual a célula de Schwann localizada no SNP (ou o oligodendrócito, localizado no SNC) envolve concentricamente a sua membrana ao redor do axônio para formar a bainha de mielina. Acredita-se que a mielinização se inicie quando a célula de Schwann envolve um axônio e de alguma maneira enrola sua membrana ao redor do axônio. O enrolamento pode chegar a mais de 50 voltas. Durante este processo, o citoplasma é comprimido, sendo devolvido para o corpo da célula de Schwann, trazendo as superfícies citoplasmáticas das membranas em contato umas com as outras, desta maneira formando a linha densa principal que faz uma espiral na bainha de mielina. Uma única célula de Schwann pode mielinizar somente um único segmento de um único axônio, formando assim um único internodo (e somente no SNP), enquanto os oligodendrócitos podem mielinizar um segmento de vários axônios, formando assim vários internodos em diferentes axônios (e somente no SNC).

Durante o desenvolvimento, os nervos não são mielinizados simultaneamente. Na realidade, o início e o término da mielinização variam consideravelmente em diferentes áreas do sistema nervoso. Estas variações parecem estar correlacionadas com a função. Por exemplo, os nervos motores estão quase completamente mielinizados ao nascimento, enquanto as raízes sensitivas somente são mielinizadas após vários meses mais tarde. Alguns tratos nervosos do SNC e axônios comissurais somente completam sua mielinização vários anos após o nascimento.

Alguns axônios no SNP não estão envolvidos por várias camadas de mielina, típico de axônios mielínicos. Estes axônios amielínicos estão envolvidos por uma única camada da membrana plasmática da célula de Schwann e pelo citoplasma da célula de Schwann (Fig. 9-8). Embora uma única célula de Schwann possa mielinizar somente um axônio, vários axônios amielínicos podem estar envolvidos por uma única célula de Schwann.

GERAÇÃO E CONDUÇÃO DOS IMPULSOS NERVOSOS*

Os impulsos nervosos são gerados na zona de disparo do neurônio e são conduzidos ao longo do axônio até o terminal axônico.

Os impulsos nervosos são sinais elétricos gerados na zona de disparo de um neurônio como resultado da **despolarização da membrana plasmática** e são conduzidos ao longo do axônio até as terminações axônicas. A transmissão dos impulsos das terminações de um neurônio para outro neurônio, para uma célula muscular, ou para uma glândula ocorre nas sinapses (veja [Sinapses e a Transmissão do Impulso Nervoso](#)).

Os neurônios e as outras células são eletricamente **polarizados** com um **potencial de repouso** de cerca de -90 mV (dentro da célula é menos positivo do que fora) através da membrana plasmática, embora em células musculares menores e em pequenas fibras nervosas este diferencial possa chegar a -40 a -60 mV. Este potencial surge em consequência da diferença de concentração de íons dentro e fora da célula. Nas células de mamíferos, a concentração de íons potássio (K^+) é muito maior dentro da célula do que fora, enquanto a concentração de íons sódio (Na^+) e cloreto (Cl^-) é muito maior fora do que dentro da célula.

Os **canais vazantes de K^+** na membrana plasmática possibilitam um fluxo relativamente livre dos íons K^+ para fora da célula, seguindo o seu gradiente de concentração ([Fig. 9-15](#)). Embora os canais vazantes de K^+ permitam a entrada dos íons sódio na célula, a proporção de íons potássio em relação aos íons sódio é de 100:1, de modo que muito mais íons potássio saem da célula do que íons sódio entram na célula; assim, uma pequena carga elétrica positiva se acumula no lado de fora da membrana plasmática. Apesar de a manutenção do potencial de repouso depender primariamente dos canais vazantes de K^+ , as **bombas de Na^+-K^+ ($Na^+-K^+-ATPases$)** na membrana plasmática auxiliam o bombeamento de Na^+ para fora da célula e de K^+ para dentro da célula. Para cada três íons sódio bombeados para fora, dois íons potássio entram na célula, também dando uma pequena contribuição para a diferença de potencial existente entre os dois lados da membrana.

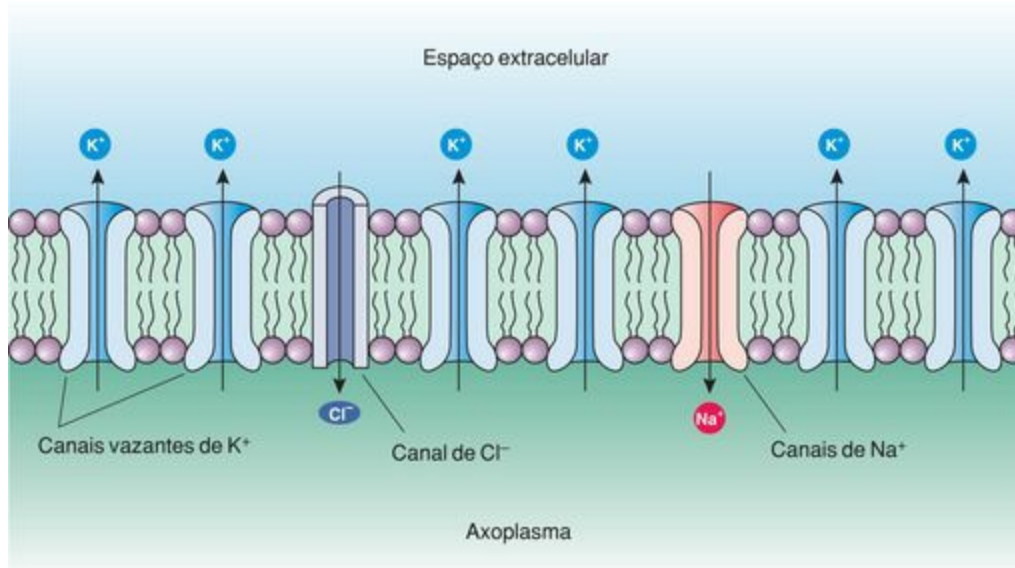


Figura 9-15 Diagrama esquemático do estabelecimento do potencial de repouso em um neurônio típico. Observe que os canais vazantes de íons potássio (K^+) estão em número muito maior do que os canais de íons sódio (Na^+) e de íons cloreto (Cl^-); conseqüentemente, mais K^+ pode sair da célula do que Na^+ ou Cl^- podem entrar. Como há mais íons positivos fora do que dentro da célula, o lado externo sempre é mais positivo do que o interno, o que estabelece uma diferença de potencial através da membrana. Não são mostrados os canais iônicos e as bombas de íons que não são diretamente responsáveis pelo estabelecimento do potencial de repouso da membrana.

Na maioria das células, o potencial através da membrana plasmática é geralmente constante. Nos neurônios e em células musculares, no entanto, o potencial pode passar por mudanças controladas, fazendo com que estas células sejam capazes de conduzir um sinal elétrico, da seguinte maneira:

A estimulação de um neurônio causa a abertura dos canais de Na^+ sensíveis à voltagem (canais de Na^+ voltagem-dependentes) em uma pequena região da membrana, levando a um influxo de Na^+ para dentro da célula neste local (Fig. 9-16). Finalmente, o excesso de Na^+ no interior da célula causa uma inversão do potencial de repouso (*i. e.*, a face citoplasmática da membrana plasmática torna-se positiva em relação à face extracitoplasmática), e a membrana é dita como sendo **despolarizada**.

Como resultado, os canais de Na^+ tornam-se inativados por 1 a 2 milissegundos, uma condição conhecida por **período refratário**. Durante este período, os canais de Na^+ estão inativos; ou seja, eles não podem abrir ou fechar, e o Na^+ não pode atravessá-los. A presença do período refratário é devido à construção especializada dos canais de Na^+ voltagem-dependentes. Estes canais têm duas aberturas: uma abertura extracitoplasmática (**abertura ou poro de ativação**) que abre como resultado da despolarização da membrana plasmática e se mantém aberta enquanto a membrana está despolarizada; e uma abertura intracitoplasmática (**abertura ou poro de inativação**) que se fecha dentro de alguns décimos de milésimos de segundos depois que a abertura de ativação torna-se permeável. Conseqüentemente, apesar de a abertura de ativação permanecer aberta, o Na^+ não pode mais entrar ou deixar a célula através destes canais.

Durante o período refratário, os **canais de K^+ voltagem-dependentes** se abrem, possibilitando um efluxo de K^+ para o fluido extracelular, o que finalmente restaura o potencial da membrana; no entanto, pode haver um breve período de hiperpolarização.

Uma vez restaurado o potencial de repouso, os canais de K^+ voltagem-dependentes se fecham, e o período refratário termina com o fechamento do poro de ativação e a abertura do poro de inativação dos canais de Na^+ sensíveis à voltagem.

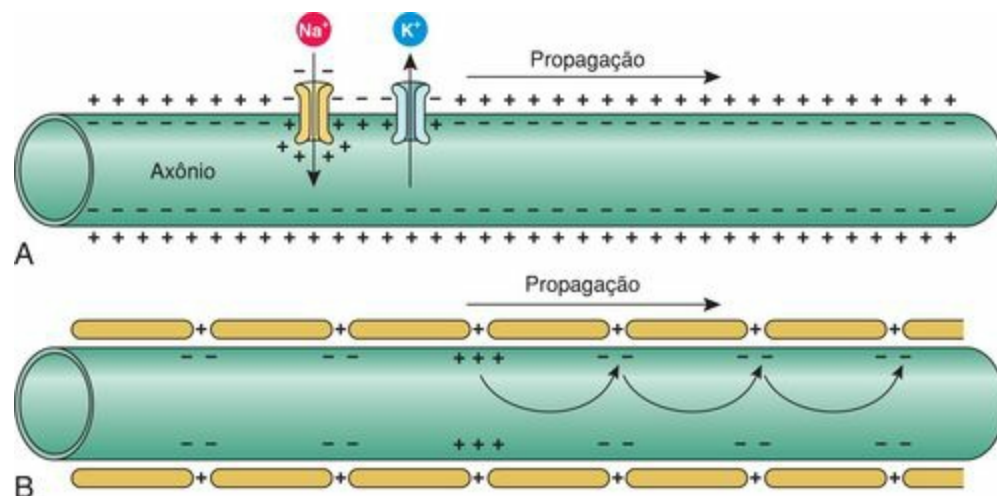


Figura 9-16 Diagrama esquemático da propagação de um potencial de ação em um axônio amielínico (A) e em um axônio mielínico (B) (veja o texto).

O ciclo de despolarização, hiperpolarização, e o retorno ao potencial de repouso da membrana é denominado **potencial de ação**, uma resposta do tipo tudo-ou-nada que pode ocorrer com uma frequência de 1.000 vezes por segundo. A despolarização da membrana que ocorre com a abertura dos canais de Na^+ voltagem-dependentes em um ponto do axônio difunde-se passivamente por uma pequena distância e desencadeia a abertura dos canais adjacentes, resultando na geração de um outro potencial de ação. Desta maneira, a **onda de despolarização**, ou **impulso**, é conduzida ao longo de todo o axônio. *In vivo*, o impulso é conduzido em uma única direção, do local onde se iniciou a despolarização ao terminal axônico. A inativação dos canais de Na^+ durante o período refratário impede a propagação retrógrada da onda de despolarização.

CORRELAÇÕES CLÍNICAS

A **esclerose múltipla (EM)**, uma doença relativamente comum que afeta a mielina, é 1,5 vez mais comum em mulheres do que em homens. Geralmente, ela ocorre entre 15 e 45 anos de idade, e sua principal característica patológica é a desmielinização no SNC (nervo óptico, cerebelo, e substância branca do cérebro, da medula espinal e dos nervos cranianos e espinais). Esta doença é caracterizada por episódios aleatórios de inflamação multifocal, edema, e subsequente desmielinização dos axônios no SNC, seguidos por períodos de remissão, que podem durar de vários meses a décadas. Cada episódio pode pôr ainda mais em risco a vitalidade do paciente. Qualquer episódio de desmielinização pode causar deterioração ou malignidade dos nervos afetados e pode levar à morte em uma questão de meses. Como se acredita que esta desmielinização resulte de uma doença auto-imune com características inflamatórias (que pode se manifestar como uma consequência de um agente infeccioso), a terapia mais comum para a esclerose múltipla é a imunossupressão com corticosteróides, apesar de a atividade antiinflamatória da terapia ser a causadora dos maiores benefícios.

A **terapia por radiação** pode levar à desmielinização do encéfalo ou da medula espinal quando estas estruturas estão no campo de radiação durante a terapia. Agentes tóxicos, tais como os que são usados na **quimioterapia** para o câncer, também podem levar à desmielinização, resultando em problemas neurológicos.

A **síndrome de Guillain-Barré** é uma doença auto-imune que produz inflamação e uma rápida desmielinização dos nervos periféricos e dos nervos motores que se originam das raízes ventrais. Esta doença está associada a infecções respiratórias e/ou gastrointestinais recentes. Um sintoma da doença é a fraqueza muscular nas extremidades, alcançando um pico maior dentro de apenas algumas semanas. Uma vez feito o diagnóstico precoce, o tratamento segue à base de fisioterapia física e respiratória e globulina auto-imune.

Sinapses e a Transmissão do Impulso Nervoso

As sinapses são os locais de transmissão dos impulsos nervosos entre as células pré-sinápticas e pós-sinápticas.

As sinapses são locais onde os impulsos nervosos são transmitidos de uma célula pré-sináptica (um neurônio) para uma célula pós-sináptica (um outro neurônio, uma célula muscular, ou uma célula glandular). As sinapses permitem que os neurônios se comuniquem entre eles e com células efetoras (células musculares e glandulares). A transmissão do impulso nervoso nas sinapses pode ocorrer elétrica ou quimicamente.

Embora as **sinapses elétricas** não sejam comuns em mamíferos, elas estão presentes no tronco encefálico, na retina e no córtex cerebral. As sinapses elétricas são freqüentemente representadas pelas junções comunicantes (do tipo *gap*) que possibilitam o livre movimento de íons de uma célula para outra. Quando este movimento de íons ocorre entre os neurônios, há um fluxo de corrente. A transmissão do impulso é mais rápida através das sinapses elétricas do que através das sinapses químicas.

As **sinapses químicas** são as maneiras de comunicação mais comuns entre duas células nervosas. A **membrana pré-sináptica** libera um ou mais **neurotransmissores** dentro da **fenda sináptica**, um pequeno espaço (20 a 30 nm) localizado entre a membrana pré-sináptica da primeira célula e a **membrana pós-sináptica** da segunda célula (Fig. 9-17). O neurotransmissor se difunde pela fenda sináptica até **receptores** que são **canais ativados por íons** presentes na membrana pós-sináptica. A ligação do neurotransmissor a estes receptores inicia a abertura dos canais iônicos, os quais permitem a passagem de certos íons, alterando a permeabilidade da membrana pós-sináptica e invertendo o seu potencial de membrana. Os neurotransmissores não efetuam os eventos de reação na membrana pós-sináptica; eles somente ativam a resposta.

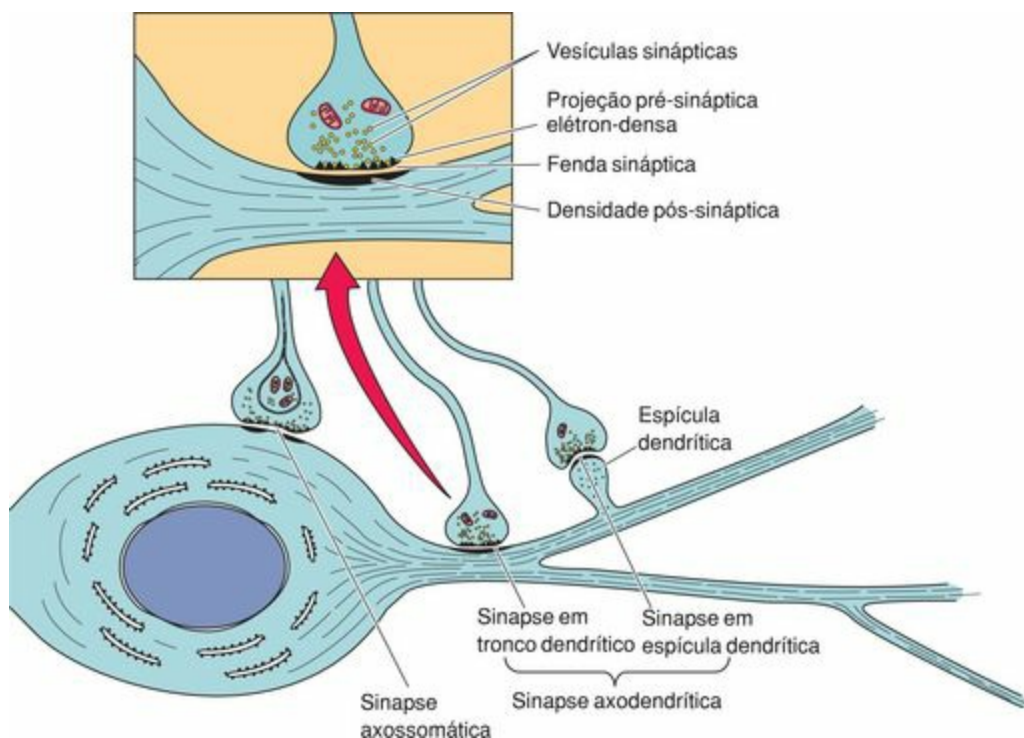


Figura 9-17 Diagrama esquemático dos vários tipos de sinapses.

Quando o estímulo na sinapse resulta na despolarização da membrana pós-sináptica a um valor limiar que inicia um potencial de ação, ele é denominado **potencial excitatório pós-sináptico**. Um estímulo na sinapse que resulta na manutenção de um potencial de membrana ou no aumento da sua hiperpolarização é denominado **potencial inibitório pós-sináptico**.

Vários tipos de contatos sinápticos foram observados entre os neurônios. Os seguintes tipos de sinapses são os mais comuns ([Fig. 9-18](#); veja também a [Fig. 9-17](#)):

Sinapse axodendrítica — entre um axônio e um dendrito

Sinapse axossomática — entre um axônio e um soma

Sinapse axoaxônica — entre dois axônios

Sinapse dendrodendrítica — entre dois dendritos

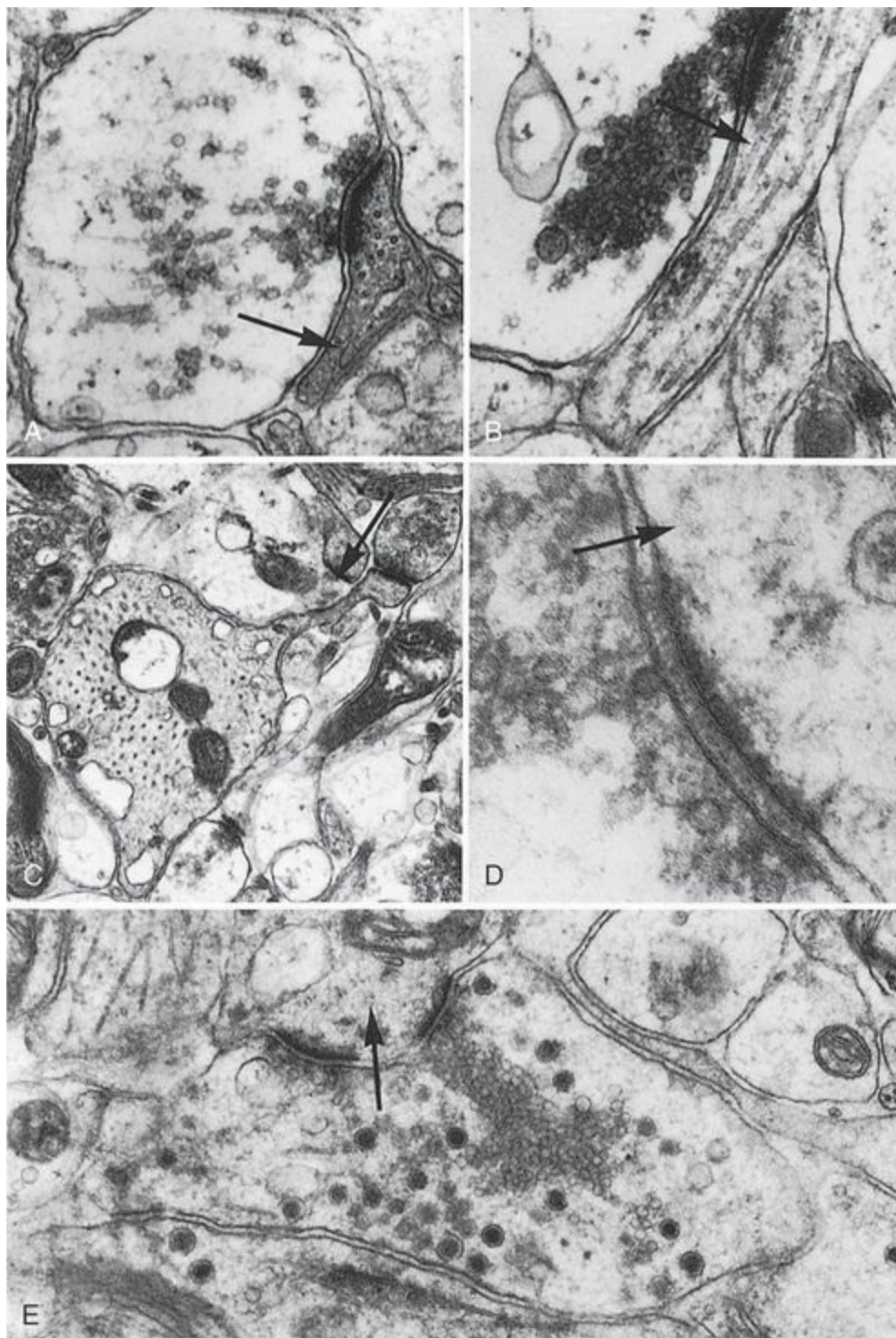


Figura 9-18 Eletromicrografias de sinapses. A *seta* indica o sentido da transmissão. **A**, Sinapse axodendrítica (37.600×). Vesículas pré-sinápticas estão localizadas à esquerda. **B**, Sinapse axodendrítica (43.420×). Note os microtúbulos (neurotúbulos) no dendrito. **C**, Dendrito em corte transversal (43.420×). Note a sinapse. **D**, Sinapse axodendrítica (76.000×). Note a vesícula pré-sináptica se fundindo com o axolema. **E**, Terminal axônico com vesículas sinápticas claras e vesículas de centro elétron-denso (31.000×).

(De Leeson TS, Leeson CR, Páparo AA: *Text/Atlas of Histology*. Philadelphia, WB Saunders, 1988.)

Morfologia das Sinapses

Os terminais axônicos variam de acordo com o tipo de contato sináptico. Frequentemente, o axônio

forma uma expansão bulbosa na sua extremidade terminal denominada de **botão terminal**. Outras formas de contato sináptico nos axônios originam-se de intumescimentos ao longo do axônio denominados **botões em passagem**, onde cada botão pode servir como um local sináptico.

O citoplasma próximo à **membrana pré-sináptica** contém mitocôndrias, poucos elementos do REL, e uma grande quantidade de vesículas sinápticas reunidas nas proximidades da membrana pré-sináptica (Fig. 9-19). As **vesículas sinápticas** são estruturas esféricas (40 a 60 nm de diâmetro) preenchidas com substâncias neurotransmissoras que são freqüentemente produzidas e acondicionadas próximo ao terminal axônico. Os neurotransmissores peptídicos, entretanto, são produzidos e acondicionados no corpo celular e são transportados até o terminal axônico através do transporte anterógrado. Enzimas localizadas no axoplasma protegem os neurotransmissores da degradação.

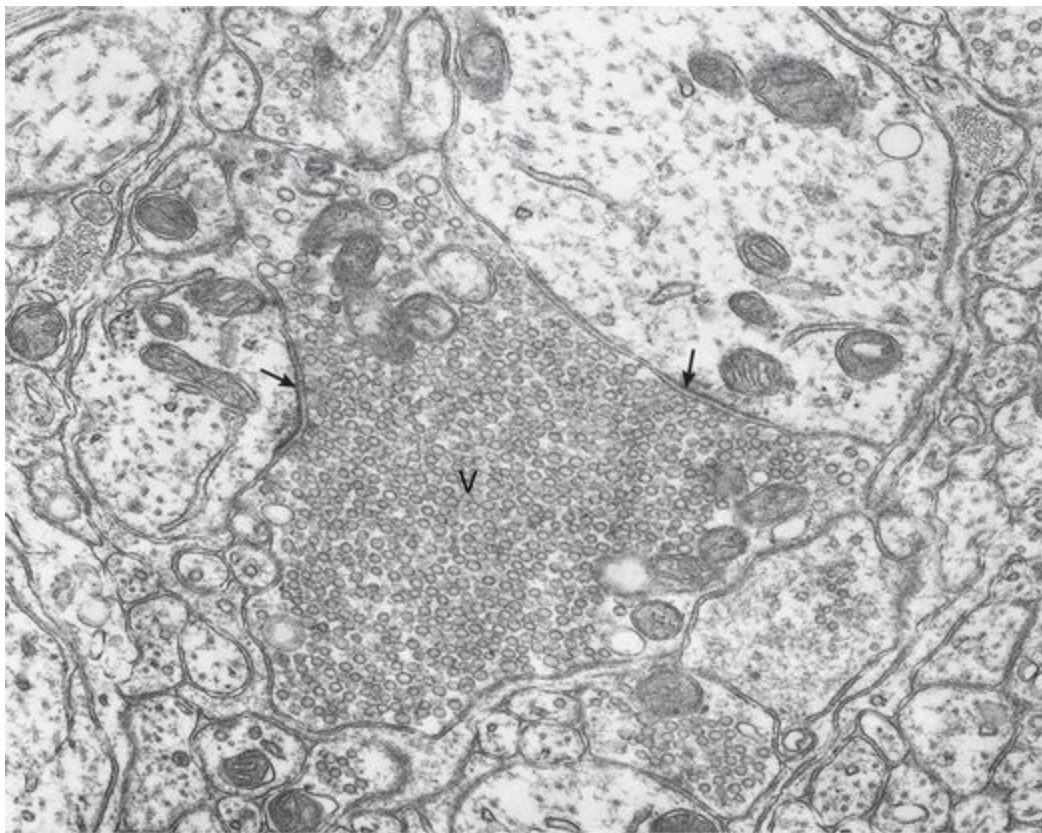


Figura 9-19 Eletromicrografia de uma sinapse axodendrítica. Observe as numerosas vesículas sinápticas (V) dentro do terminal axônico fazendo sinapse com dendritos e as fendas sinápticas nestes locais (*setas*).

(De Jennes L, Taurig HH, Conn PM: *Atlas of the Human Brain*. Philadelphia, Lippincott-Raven, 1995.)

Na face citoplasmática da membrana pré-sináptica também estão localizadas as densidades de formato cônico que se projetam da membrana para o citoplasma; elas parecem estar associadas a muitas das vesículas sinápticas, formando o **sítio ativo** da sinapse. As vesículas sinápticas que estiverem associadas ao sítio ativo terão seu conteúdo liberado com o estímulo. Determinadas **moléculas de adesão celular** (CAMs) desempenham um papel neste local como moléculas

sinalizadoras tanto no lado pré-sináptico quanto no lado pós-sináptico. Outras vesículas sinápticas, que formam um conjunto de reserva, aderem a microfilamentos de actina.

A **sinapsina-I**, uma pequena proteína que forma um complexo com a superfície das vesículas, parece auxiliar no agrupamento das vesículas sinápticas mantidas em reserva. Quando a sinapsina-I é fosforilada, estas vesículas sinápticas tornam-se livres para se mover para a zona ativa, preparando-se para a secreção do neurotransmissor; a desfosforilação da sinapsina-I inverte este processo.

A **sinapsina-II** ou **rab3a**, uma outra proteína pequena, controla a associação das vesículas a microfilamentos de actina. A ancoragem das vesículas sinápticas na membrana pré-sináptica está sob controle de duas proteínas adicionais associadas a vesículas sinápticas: a **sinaptotagmina** e a **sinaptofisina**. Quando um potencial de ação alcança a membrana pré-sináptica, ele inicia a abertura dos **canais iônicos de cálcio (Ca^{2+}) voltagem-dependentes**, tornando possível a entrada de Ca^{2+} . Este influxo de Ca^{2+} causa a fusão das vesículas sinápticas, sob a influência de proteínas SNARE — receptores para SNAPs (incluindo sinaptobrevina, syntaxina, e a proteína de ligação 25 [SNAP-25], proteína de adesão a proteínas de fusão sensíveis a *N*-etilmaleimida solúvel) para se fundir com a membrana pré-sináptica, liberando o neurotransmissor na fenda sináptica através de exocitose.

O excesso de membrana é recapturado através de **endocitose mediada por clatrina**. A reciclagem das vesículas sinápticas envolve interações entre a sinaptotagmina e a **proteína de revestimento de vesículas AP-2**. A vesícula endocítica se funde com o retículo endoplasmático liso, onde novas quantidades de membrana são recicladas continuamente. É interessante notar que a proteína-alvo da toxina tetânica e da neurotoxina B do *Clostridium botulinum* é a sinaptobrevina, a proteína da vesícula sináptica. Assim, estas toxinas bloqueiam seletivamente a exocitose das vesículas sinápticas sem afetar qualquer outro aspecto da função nervosa.

A **membrana pós-sináptica**, uma porção espessada da membrana plasmática da célula pós-sináptica, contém receptores para neurotransmissores, e a área citoplasmática contém alguns materiais densos. O acoplamento de neurotransmissores com os receptores na membrana plasmática inicia a despolarização (uma resposta excitatória) ou a hiperpolarização (uma resposta inibitória) da membrana pós-sináptica. As células da glia têm mostrado aumentar a sinaptogênese, a eficácia sináptica, e o disparo do potencial de ação.

As espessuras e as densidades relativas das membranas pré-sinápticas e pós-sinápticas, acopladas à largura da fenda sináptica, geralmente estão correlacionadas à natureza da resposta. Uma densidade pós-ganglionar espessa e uma fenda sináptica de 30 nm de largura constituem uma **sinapse assimétrica**, a qual é freqüentemente o local de **respostas excitatórias**. Uma densidade pós-sináptica fina e uma fenda sináptica de 20 nm de largura constituem uma **sinapse simétrica**, a qual é freqüentemente o sítio de **respostas inibitórias**.

Neurotransmissores

Os neurotransmissores são moléculas sinalizadoras que são liberadas ao nível das membranas pré-sinápticas e que ativam receptores nas membranas pós-sinápticas.

As células do sistema nervoso se comunicam principalmente pela liberação de moléculas sinalizadoras. As moléculas liberadas entram em contato com moléculas receptoras, que fazem protrusão a partir da membrana plasmática da célula-alvo, o que provoca uma resposta pela célula-alvo. Estas moléculas sinalizadoras foram denominadas neurotransmissores ([Tabela 9-1](#)). No entanto, tais moléculas podem atuar em dois tipos de receptores: (1) aqueles diretamente associados aos canais de íons e (2) aqueles associados às proteínas G ou receptores do tipo quinases, que ativam um segundo mensageiro. Conseqüentemente, as moléculas sinalizadoras que atuam como “sistemas de primeiro mensageiro” (*i. e.*, atuam nos receptores diretamente associados aos canais iônicos) são, hoje em dia, denominadas **neurotransmissores**, e as moléculas sinalizadoras que recorrem ao “sistema do segundo mensageiro” agora são denominadas como **neuromoduladores** ou **neuro-hormônios**. Como os neurotransmissores atuam diretamente, todo o processo é rápido, durando usualmente menos de 1 milissegundo. As situações que utilizam os neuromoduladores são mais lentas e podem durar até alguns minutos.

Tabela 9-1 Neurotransmissores Comuns e suas Funções Induzidas Através de seus Receptores

Neurotransmissor	Grupo de Compostos	Função
Acetilcolina	Pequena molécula transmissora; não é derivada de aminoácidos	Junções mioneurais, todas as sinapses parassimpáticas e sinapses simpáticas pré-ganglionares
Noradrenalina	Pequena molécula transmissora; amina biogênica; catecolamina	Sinapses simpáticas pós-ganglionares (exceto nas glândulas écrinas sudoríparas)
Glutamato	Pequena molécula transmissora; aminoácido	Em componentes pré-sinápticos sensitivos e no córtex cerebral: o mais comum neurotransmissor excitatório do SNC
Ácido γ-aminobutírico (GABA)	Pequena molécula transmissora; aminoácido	O mais comum neurotransmissor inibitório do SNC
Dopamina	Pequena molécula transmissora; amina biogênica; catecolamina	Gânglios basais do SNC; inibitória ou excitatória, dependendo do receptor
Serotonina	Pequena molécula transmissora; amina biogênica	Inibe a dor; controla o humor; sono
Glicina	Pequena molécula transmissora; aminoácido	Tronco encefálico e medula espinal; inibitória
Endorfinas	Neuropeptídeo; peptídeo opióide	Analgésica; inibe a transmissão da dor?
Enkefalinas	Neuropeptídeo; peptídeo opióide	Analgésica; inibe a transmissão da dor?

SNC, sistema nervoso central.

Existem provavelmente cerca de 100 neurotransmissores (e neuromoduladores) conhecidos, representados pelos três grupos seguintes:

Pequenas moléculas transmissoras

Neuropeptídeos

Gases

As pequenas moléculas transmissoras são de três tipos principais:

Acetilcolina (a única neste grupo que não é um derivado de aminoácido)

Os *aminoácidos*: glutamato, aspartato, glicina, e ácido γ -aminobutírico (GABA)

As *aminas biogênicas*: (monoaminas) serotonina e as três catecolaminas: dopamina, norepinefrina (noradrenalina), e epinefrina (adrenalina).

Os **neuropeptídeos**, muitos dos quais são neuromoduladores, formam um grande grupo. Eles incluem:

Peptídeos opióides: encefalinas e endorfinas

Peptídeos gastrointestinais, que são produzidos pelas células do sistema neuroendócrino difuso: substância P, neurotensina, e peptídeo intestinal vasoativo

Hormônios hipotalâmicos de liberação e de inibição, tais como o hormônio liberador de tireotropina e a somatostatina

Hormônios armazenados e liberados pela neuro-hipófise (hormônio antidiurético e ocitocina).

Os **gases** podem atuar como neuromoduladores. Os que são assim considerados incluem o óxido nítrico (NO) e o monóxido de carbono (CO).

CORRELAÇÕES CLÍNICAS

A **coréia de Huntington** é uma doença hereditária, a qual se inicia em torno da terceira ou quarta década de vida. Ela começa com movimentos involuntários e desordenados das articulações que progridem para distorções severas, demência e disfunção motora. Acredita-se que esta doença esteja relacionada à perda de células produtoras de **GABA**, um neurotransmissor inibitório. Sem ele, os movimentos são descontrolados. Acredita-se que a demência associada a esta doença esteja relacionada à perda subsequente de células secretoras de acetilcolina.

A **doença de Parkinson**, uma doença incapacitante relacionada à ausência de **dopamina** em algumas regiões do encéfalo, caracteriza-se pela rigidez muscular, tremor constante, bradicinesia (movimentos lentos) e, finalmente, uma face semelhante a uma máscara e dificuldade de realizar movimentos voluntários. Como a dopamina não pode atravessar a barreira hematoencefálica, a terapia é feita com a administração de L-dopa (levodopa), a qual alivia o problema temporariamente, apesar de os neurônios na área afetada continuarem mortos. Os esforços para transplantar o tecido da glândula adrenal em pessoas com esta doença somente trouxeram alívio temporário. O transplante terapêutico de células modificadas geneticamente, capazes de secretar dopamina, talvez permita o estabelecimento das conexões sinápticas entre as células no corpo estriado do cérebro onde a dopamina é necessária.

Vários princípios parecem descrever o funcionamento dos neurotransmissores. Primeiro, um neurotransmissor específico pode induzir diferentes ações sob uma variedade de circunstâncias. Segundo, a natureza dos receptores pós-sinápticos determina o efeito do neurotransmissor nas células pós-sinápticas. A comunicação sináptica comumente envolve múltiplos neurotransmissores. Além

disso, há uma crescente evidência de um **volume de transmissão** como um método de comunicação entre as células cerebrais. De acordo com este conceito, os “neurotransmissores” químicos e elétricos, que se acredita existirem nos espaços intercelulares cheios de fluido entre as células cerebrais, ativam grupos ou campos de células que contêm receptores apropriados em vez de ativarem células individuais. Enquanto a comunicação sináptica é de ação rápida, acredita-se que o volume de transmissão seja lento e possa estar relacionado a determinadas condições tais como a função autônoma, estado de atenção, consciência, mudanças nos padrões cerebrais durante o sono, sensibilidade à dor, e humor.

SISTEMA NERVOSO PERIFÉRICO

O sistema nervoso periférico inclui os nervos periféricos e os corpos celulares localizados fora do sistema nervoso central (SNC).

Os **nervos periféricos** são feixes de fibras nervosas (axônios) localizados fora do sistema nervoso central e envolvidos por vários envoltórios de tecido conjuntivo (Figs. 9-20 a 9-22). Estes feixes (**fascículos**) podem ser observados a olho nu; aqueles que são mielinizados aparecem brancos devido à presença de mielina. Em geral, cada feixe de fibras nervosas, independentemente de seu tamanho, tem componentes sensitivos e motores.

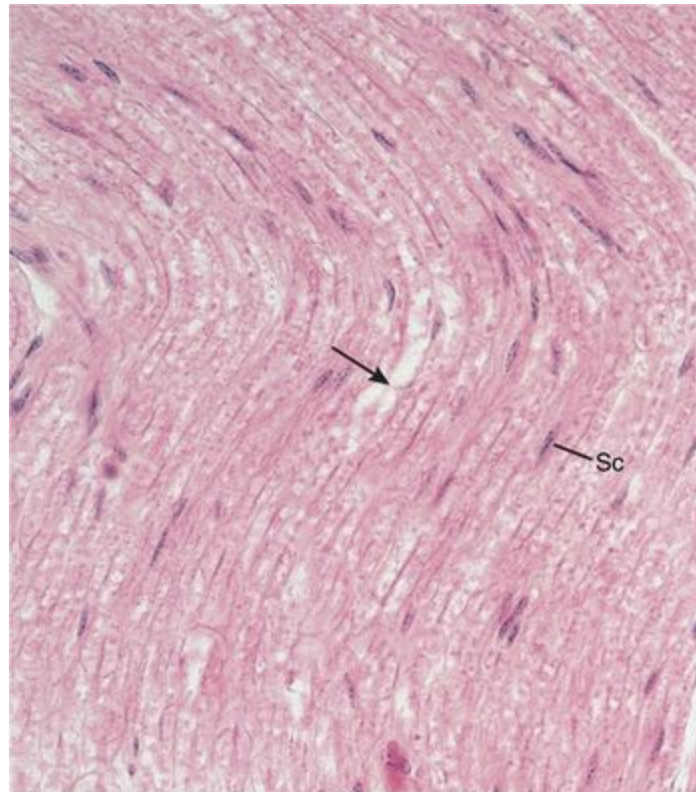


Figura 9-20 Fotomicrografia de um corte longitudinal de um nervo periférico (270×). Podem ser observados a mielina e os nodos de Ranvier (*seta*), bem como os núcleos ovais pouco corados das células de Schwann (Sc).

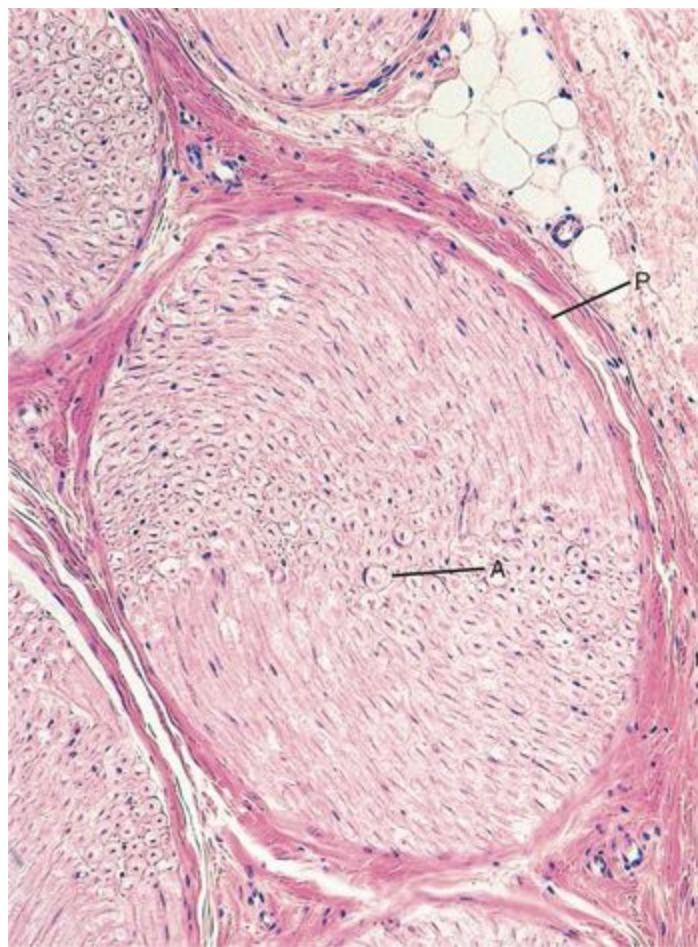


Figura 9-21 Fotomicrografia de um corte transversal de um nervo periférico (132×). Observe os axônios (A) e o perineuro (P) ao redor do fascículo.

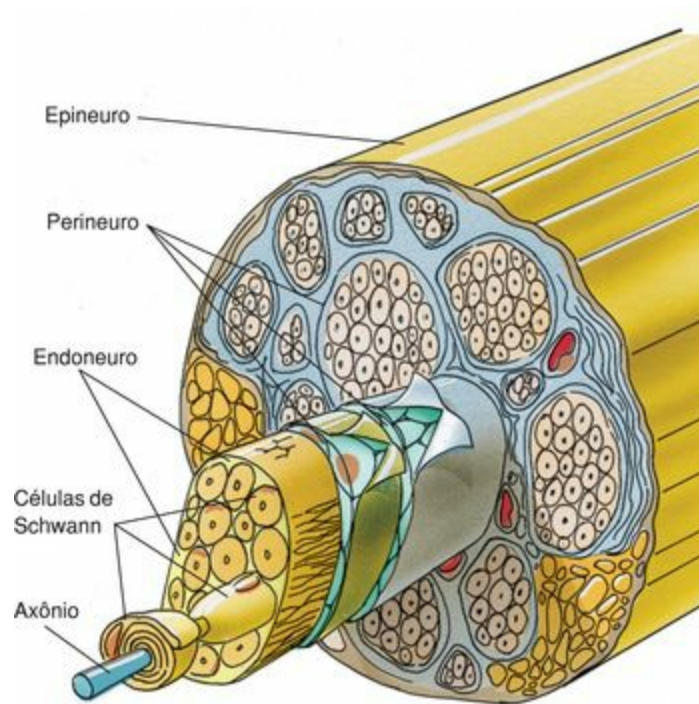


Figura 9-22 Estrutura de um feixe nervoso.

Envoltórios de Tecido Conjuntivo

As bainhas de tecido conjuntivo dos nervos periféricos incluem o epineuro, o perineuro e o endoneuro.

O **epineuro** é a camada mais externa dos três envoltórios de tecido conjuntivo que recobrem os nervos (Fig. 9-22). O epineuro é composto por um tecido conjuntivo denso não-modelado, rico em fibras colágenas e contendo espessas fibras elásticas, o qual envolve totalmente o nervo. As fibras colágenas estão alinhadas e orientadas para impedir danos por distensão excessiva do feixe nervoso. O epineuro é mais espesso onde ele é contínuo com a dura-máter que recobre o SNC na medula espinhal ou no encéfalo, onde se originam os nervos espinais e os cranianos, respectivamente. O epineuro torna-se progressivamente mais fino à medida que os nervos se ramificam em componentes nervosos menores, e finalmente desaparece.

O **perineuro**, a camada intermediária dos envoltórios de tecido conjuntivo, cobre cada feixe de fibras nervosas (fascículos) dentro do nervo. O perineuro é mais delgado do que o epineuro. Sua superfície interna é composta por várias camadas de células epitelióides unidas pelas zônulas de oclusão e circundadas por uma lâmina basal que isola o ambiente neural. Entre as camadas de células epitelióides encontram-se fibras colágenas esparsas orientadas longitudinalmente e entrelaçadas com algumas fibras elásticas. A espessura do perineuro diminui progressivamente até ficar reduzida a uma lâmina de células achatadas.

O **endoneuro**, a camada mais interna dos três envoltórios de tecido conjuntivo que recobrem o nervo, envolve fibras nervosas individuais (axônios). O endoneuro é uma camada de tecido conjuntivo frouxo, composta por uma camada delgada de fibras reticulares (produzidas pelas células de Schwann subjacentes), fibroblastos dispersos, macrófagos fixos, capilares e mastócitos perivasculares no fluido extracelular. O endoneuro está em contato com a lâmina basal das células de Schwann. Assim, o endoneuro está contido em um compartimento completamente isolado do perineuro e das células de Schwann, um importante fator na regulação do microambiente da fibra nervosa. Próximo da terminação distal do axônio, o endoneuro é reduzido a poucas fibras reticulares que circundam a lâmina basal das células de Schwann do axônio.

Classificação Funcional dos Nervos

Funcionalmente, as fibras nervosas são classificadas como sensitivas (aferentes) ou motoras (eferentes).

As fibras nervosas são funcionalmente divididas em fibras sensitivas (**aferentes**) e fibras motoras (**eferentes**). As fibras nervosas sensitivas levam informações sensitivas das áreas cutâneas do corpo e das vísceras para o SNC para processamento. As fibras nervosas motoras originam-se no SNC e levam impulsos motores aos órgãos efetores. As raízes sensitivas e motoras da medula espinal se unem para formar **nervos periféricos mistos**, os **nervos espinais**, que contêm fibras sensitivas e motoras.

Velocidade de Condução

A velocidade de condução das fibras nervosas periféricas depende da extensão da sua mielinização. Nos nervos mielínicos, os íons podem atravessar a membrana plasmática axonal, iniciando a despolarização, somente nos nodos de Ranvier, por duas razões:

Os canais de Na^+ voltagem-dependentes da membrana plasmática do axônio agrupam-se principalmente nos nodos de Ranvier.

A bainha de mielina que recobre os internodos impede o movimento do excesso de Na^+ para fora do axoplasma associado ao potencial de ação.

Conseqüentemente, o excesso de íons positivos pode se difundir somente através do axoplasma para o próximo nodo, desencadeando ali a despolarização. Desta maneira, o potencial de ação “salta” de um nodo para outro, um processo chamado de **condução saltatória** (Fig. 9-16B).

Como observado anteriormente, as fibras amielínicas não possuem uma bainha de mielina nem nodos de Ranvier. Estas fibras são recobertas por uma única camada da membrana plasmática e citoplasma das células de Schwann, o que permite um isolamento pequeno. Além disso, os canais de Na^+ sensíveis à voltagem estão distribuídos pela membrana plasmática do axônio. Portanto, a propagação do impulso nas fibras amielínicas ocorre pela **condução contínua**, que é mais lenta e requer mais energia do que na condução saltatória, que ocorre nas fibras mielínicas.

Conforme mostrado na [Tabela 9-2](#), as fibras nervosas periféricas são classificadas em três grupos principais de acordo com a sua velocidade de condução. Nas fibras amielínicas delgadas, a velocidade de condução varia de 0,5 a 2 m/s, enquanto em fibras fortemente mielinizadas, ela varia de 15 a 120 m/s.

Tabela 9-2 Classificação das Fibras Nervosas Periféricas

Grupo de Fibras	Diâmetro (μm)	Velocidade de Condução (m/s)	Função
Fibras tipo A – fortemente mielinizadas	1-20	15-120	Fibras de alta velocidade: dor aguda, temperatura, tato, pressão, propriocepção, fibras somáticas eferentes
Fibras tipo B – menos mielinizadas	1-3	3-15	Fibras com velocidade moderada: aferentes viscerais, pré-ganglionares autônomas
Fibras tipo C – amielínicas	0,5-1,5	0,5-2	Fibras de baixa velocidade: pós-ganglionares autônomas, dor crônica

O componente sensitivo do sistema nervoso periférico é apresentado em vários capítulos com relação à função.

SISTEMA NERVOSO MOTOR SOMÁTICO E SISTEMA NERVOSO AUTÔNOMO

Funcionalmente, o componente motor é dividido em sistema nervoso somático e sistema nervoso autônomo.

O sistema nervoso somático fornece impulsos motores aos músculos esqueléticos, enquanto o sistema nervoso autônomo fornece impulsos motores aos músculos lisos das vísceras, ao músculo cardíaco, e a células secretoras de glândulas exócrinas e endócrinas, ajudando assim na manutenção da homeostase.

Componente Motor do Sistema Nervoso Somático

A inervação motora dos músculos esqueléticos é fornecida pelos nervos somáticos.

Os músculos esqueléticos recebem impulsos nervosos motores conduzidos pelos nervos espinais e cranianos do sistema nervoso somático. Os corpos celulares destas fibras nervosas originam-se no SNC. Os nervos cranianos contendo **componentes somáticos eferentes** são os nervos cranianos III, IV, VI e XII (excluindo aqueles nervos que suprem os músculos de origem branquiomérica). A maioria dos 31 pares de nervos espinais contém componentes somáticos eferentes para os músculos esqueléticos.

Os corpos celulares de neurônios do sistema nervoso somático localizam-se nos núcleos motores dos nervos cranianos incluídos no encéfalo, ou nos cornos ventrais da medula espinal. Estes neurônios são multipolares, e seus axônios deixam o encéfalo ou a medula espinal e se dirigem até os músculos esqueléticos através dos nervos cranianos ou espinais (Fig. 9-23). Eles estabelecem sinapses com os músculos esqueléticos através de placas motoras (Cap. 8).

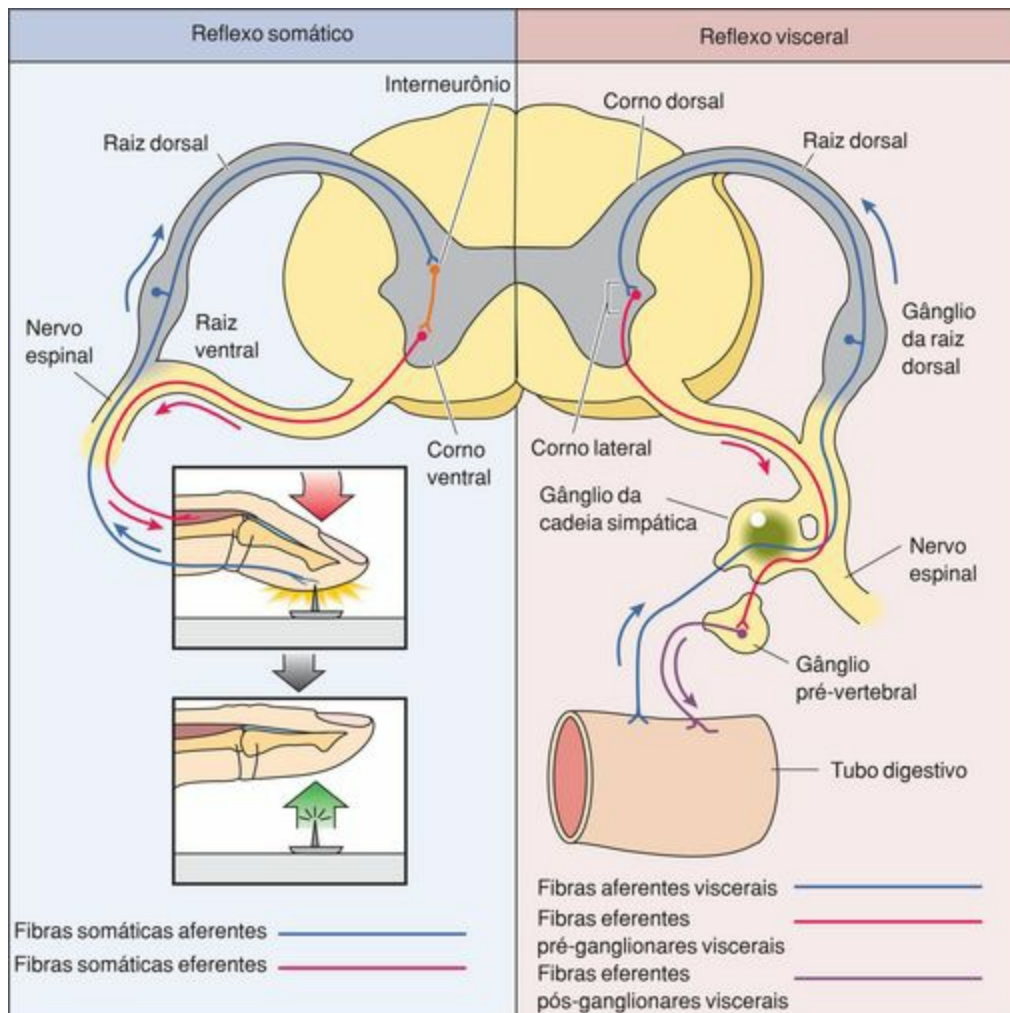


Figura 9-23 Comparação dos reflexos somáticos e viscerais.

Sistema Nervoso Autônomo

Os nervos autônomos fornecem inervação motora aos músculos liso e cardíaco e suprem inervação secretomotora a glândulas.

O sistema nervoso autônomo (**involuntário** ou **visceral**) é geralmente definido como um sistema motor; embora a concordância neste ponto não seja universal, nesta discussão ele é considerado como um sistema motor. O sistema nervoso autônomo controla as vísceras do corpo suprindo o componente **eferente visceral geral** (ou **visceral motor**) para os músculos liso e cardíaco, e para glândulas.

Ao contrário do sistema somático, no qual um neurônio originado do SNC atua diretamente no órgão efector, o sistema nervoso autônomo possui dois neurônios entre o SNC e o órgão efector.

Os corpos celulares dos primeiros neurônios da cadeia autônoma encontram-se localizados no SNC e seus axônios são, em geral, mielínicos. Estas **fibras pré-ganglionares** (axônios) atingem um **gânglio autônomo** localizado fora do SNC, onde elas fazem sinapse com corpos celulares de **neurônios pós-ganglionares** multipolares. As fibras pós-ganglionares, que são usualmente amielínicas apesar de serem sempre recobertas pelas células de Schwann, saem do gânglio para terminarem em um **órgão efector** (músculo liso, músculo cardíaco ou glândula).

Também ao contrário do sistema somático, o sistema autônomo tem sinapses pós-ganglionares que se ramificam, e o neurotransmissor se difunde por uma certa distância até as células efectoras, contribuindo desta maneira para efeitos mais prolongados e generalizados do que o sistema somático. As células musculares lisas estimuladas pelo neurotransmissor estimulam as células musculares lisas adjacentes a se contraírem pela passagem da informação através das junções do *tipo gap*.

O sistema nervoso autônomo é subdividido em duas divisões funcionalmente diferentes (Fig. 9-24):

Em geral, o **sistema nervoso simpático** prepara o corpo para a ação através do aumento da respiração, da pressão sangüínea, da frequência cardíaca, e do fluxo sangüíneo nos músculos esqueléticos, além de promover a dilatação das pupilas dos olhos e geralmente reduzir a atividade da função visceral.

O **sistema nervoso parassimpático** tende a ser funcionalmente antagônico ao sistema nervoso simpático, por diminuir a respiração, a pressão sangüínea, e a frequência cardíaca, além de reduzir o fluxo sangüíneo nos músculos esqueléticos, contrair as pupilas, e geralmente aumentar as funções e atuações do sistema visceral.

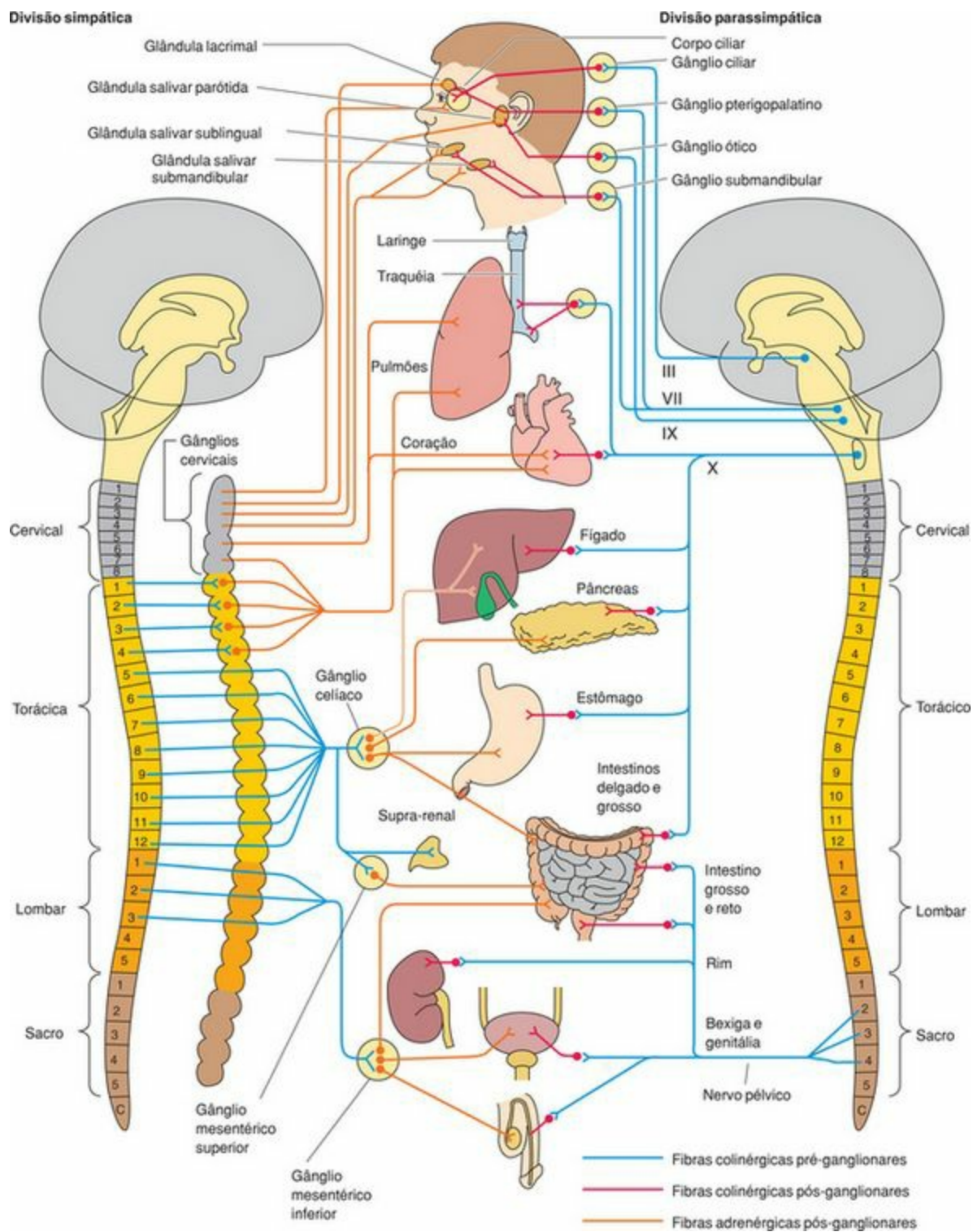


Figura 9-24 O sistema nervoso autônomo. *À esquerda*, Divisão simpática. *À direita*, Divisão parassimpática.

Desta maneira, o sistema nervoso parassimpático produz a homeostase, enquanto o sistema nervoso simpático prepara o corpo para a “luta-ou-fuga” (veja adiante).

O sistema nervoso simpático é geralmente considerado por funcionar na **vasoconstrição**, enquanto o sistema nervoso parassimpático é considerado por funcionar como **secretomotor**. Como os componentes viscerais do corpo recebem inervação das duas divisões do sistema nervoso autônomo, estes dois sistemas estão equilibrados em condições de saúde.

A **acetilcolina** é o neurotransmissor de todas as sinapses entre as fibras pré-ganglionares e

células ganglionares e entre as terminações pós-ganglionares parassimpáticas e os órgãos efetores. A **noraepinefrina** é o neurotransmissor das sinapses entre as fibras simpáticas pós-ganglionares e órgãos efetores. Geralmente, as fibras pré-ganglionares do sistema simpático são curtas, mas as fibras pós-ganglionares são longas. Ao contrário, as fibras pré-ganglionares do sistema nervoso parassimpático são longas, enquanto as fibras pós-ganglionares são curtas.

Sistema Nervoso Simpático

O efeito do sistema nervoso simpático é preparar o corpo para “luta-ou-fuga”.

O sistema nervoso simpático origina-se dos segmentos da medula espinal torácica e da medula espinal lombar superior (T1 a L2). Por isso, o sistema nervoso simpático é às vezes chamado de **segmento toracolombar** (Fig. 9-24). Os corpos celulares dos neurônios pré-ganglionares são pequenas células estreladas que se originam nos cornos laterais da medula espinal; seus axônios saem da medula através das raízes ventrais para se unir ao nervo espinal. Depois de uma curta distância, as fibras deixam o nervo periférico, através dos ramos comunicantes brancos (*comunicans albus*), e entram em um dos gânglios da cadeia paravertebral.

Tipicamente, o neurônio pré-ganglionar faz sinapses com um corpo celular de um dos neurônios multipolares pós-ganglionares que residem no gânglio associado ao segmento da medula espinal ou ascende ou desce no tronco simpático para fazer sinapses com uma célula de um outro gânglio da cadeia. No entanto, algumas fibras pré-ganglionares não realizam sinapses nos gânglios da cadeia; em vez disso, elas seguem para entrar na cavidade abdominal como nervos esplâncnicos. Aí elas atingem gânglios colaterais localizados ao longo da aorta abdominal para realizar sinapses com corpos celulares de fibras pós-ganglionares que residem ali.

Os axônios dos neurônios pós-ganglionares contidos nos gânglios da cadeia saem dos gânglios, através dos ramos comunicantes cinzentos (*communicans griseus*), para reentrar no nervo periférico para a distribuição a órgãos efetores na periferia (*i. e.*, glândulas sudoríparas, vasos sanguíneos, músculos dilatadores das pupilas, músculo cardíaco, árvore bronquial, glândulas salivares e músculos eretores dos pêlos).

Os axônios dos neurônios pós-ganglionares que residem nos gânglios colaterais saem dos gânglios e acompanham uma infinidade de vasos sanguíneos para as vísceras, onde fazem sinapses com órgãos efetores (*i. e.*, vasos sanguíneos e músculo liso e glândulas das vísceras).

Sistema Nervoso Parassimpático

O efeito do sistema nervoso parassimpático é preparar o corpo para “descansar ou digerir”.

O sistema nervoso parassimpático origina-se no encéfalo e nos segmentos sacrais da medula espinal (S2 a S4); assim, o sistema parassimpático é chamado de **segmento craniossacral** (Fig. 9-24).

Os corpos celulares dos **neurônios pré-ganglionares parassimpáticos** que se originam do encéfalo estão localizados nos **núcleos visceromotores** dos quatro nervos cranianos que levam

componentes motores viscerais (nervos cranianos III, VII, IX e X).

Os axônios das fibras pré-ganglionares parassimpáticas dos nervos cranianos III, VII e IX atingem **gânglios parassimpáticos (terminais)** localizados fora da caixa craniana, onde eles fazem sinapses nos corpos celulares dos neurônios pós-ganglionares parassimpáticos contidos nos gânglios. Os axônios destes nervos são freqüentemente conduzidos pelo nervo craniano V para os órgãos efetores que eles servem, incluindo as glândulas salivares e glândulas mucosas, enquanto o nervo craniano III conduz as fibras pós-ganglionares parassimpáticas ao músculo ciliar e aos músculos esfíncteres das pupilas dos olhos.

Os axônios das fibras pré-ganglionares parassimpáticas no nervo craniano X viajam para o tórax e para o abdome antes de realizar sinapses nos gânglios terminais dentro das respectivas vísceras.

Os axônios dos **nervos pós-ganglionares parassimpáticos** fazem sinapses nas glândulas, músculos lisos, e no músculo cardíaco.

Os corpos celulares dos nervos pré-ganglionares parassimpáticos originados nos segmentos da região sacral da medula espinal estão localizados no segmento lateral dos cornos ventrais e saem através das raízes ventrais com os nervos sacrais. Daí, os axônios se projetam para gânglios terminais (**plexos de Meissner e de Auerbach**) nas paredes do trato gastrointestinal inferior, onde eles fazem sinapses nos corpos celulares dos neurônios pós-ganglionares parassimpáticos.

Os axônios dos neurônios pós-ganglionares fazem sinapses nos órgãos efetores que são vísceras da região abdominal inferior e da região pélvica.

GÂNGLIOS

Os gânglios são agregados de corpos celulares de neurônios localizados fora do SNC. Existem dois tipos de gânglios: os **sensitivos** e os **autônomos**.

Gânglios Sensitivos

Os gânglios sensitivos abrigam os corpos celulares de neurônios sensitivos.

Os gânglios sensitivos estão associados aos nervos cranianos V, VII, IX e X e a cada um dos nervos espinais originados da medula espinal. Um gânglio sensitivo de um nervo craniano aparece como uma dilatação do nervo dentro da caixa craniana ou na sua saída. Os gânglios são freqüentemente identificados com nomes específicos relacionados aos nervos. Os gânglios sensitivos dos nervos espinais são denominados **gânglios da raiz dorsal**. Os gânglios sensitivos abrigam corpos celulares de neurônios unipolares (ou pseudo-unipolares) dos nervos sensitivos; tais corpos de neurônios são recobertos por **células capsulares**. O gânglio; é envolvido por uma delgada cápsula de tecido conjuntivo composta por colágeno, contínua com o epineuro das raízes nervosas. O endoneuro de cada axônio torna-se contínuo com o tecido conjuntivo ao redor dos gânglios. Os prolongamentos periféricos dos neurônios possuem neurônios nos seus terminais receptores especializados em transduzir vários tipos de estímulos dos ambientes interno e externo. Os prolongamentos centrais advêm dos gânglios, sem estabelecer sinapses, e seguem para o encéfalo, por dentro dos nervos cranianos, ou para a medula espinal, por dentro dos nervos espinhais, onde eles terminam em outros neurônios que processam estes impulsos.

Gânglios Autônomos

Os gânglios autônomos alojam corpos celulares de nervos autônomos pós-ganglionares.

Por definição, os corpos celulares dos nervos dos gânglios autônomos são motores na função porque causam a contração dos músculos liso e cardíaco ou a secreção glandular. No *sistema simpático*, as fibras simpáticas pré-ganglionares fazem sinapses nos corpos celulares simpáticos pós-ganglionares nos gânglios simpáticos localizados tanto nos **gânglios da cadeia simpática**, adjacentes à medula espinal, quanto nos **gânglios colaterais**, ao longo da aorta abdominal. As fibras nervosas simpáticas pós-ganglionares originadas nestes gânglios são então distribuídas, na maioria, pelos nervos periféricos que se unem após saírem do gânglio. Elas então terminam nos órgãos efetores por elas inervados.

No *sistema parassimpático*, as fibras **pré-ganglionares parassimpáticas** se originam em um de dois locais: em certos nervos cranianos ou, como previamente descrito, em alguns segmentos da medula espinal sacral. Estas fibras fazem sinapses nos corpos celulares (Fig. 9-25) localizados em **gânglios terminais**. As fibras pré-ganglionares parassimpáticas originadas nos núcleos (termo para um grupamento de corpos celulares localizados no SNC, dos quais saem os axônios que formam o nervo) dos nervos cranianos que conduzem fibras parassimpáticas fazem sinapses em um dos quatro gânglios terminais localizados na cabeça (exceto os do nervo craniano X). Os gânglios terminais associados ao nervo craniano X e para fibras pré-ganglionares que surgem da região sacral da medula espinal estão localizados nas paredes das vísceras.

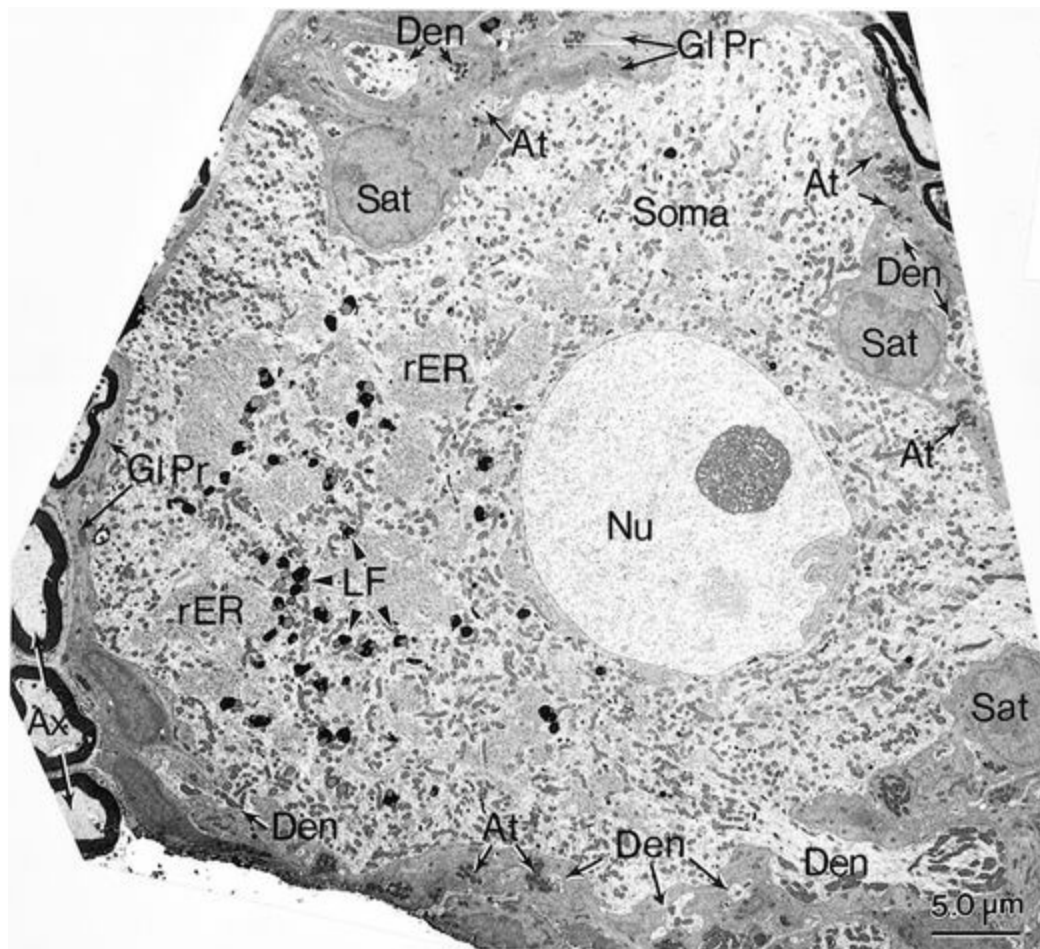


Figura 9-25 Eletromicrografia de um corpo celular de um neurônio do gânglio ciliar. At, terminal axônico; Ax, axônio; Den, dendrito; GIPr, receptor do peptídeo inibidor gástrico; LF, grânulos de lipofuscina; Nu, núcleo; rER, retículo endoplasmático granular; Sat, células satélites.

(De May PJ, Warren S: Ultrastructure of the macaque ciliary ganglion. J Neurocytol 22: 1073-1095, 1993.)

Os nervos pós-ganglionares parassimpáticos originados nos gânglios terminais dentro da cabeça saem do gânglio e freqüentemente se unem ao nervo trigêmeo (nervo craniano V) para serem distribuídos aos órgãos efetores. Aqueles nervos pós-ganglionares parassimpáticos originados nos gânglios localizados nas paredes das vísceras passam diretamente para os órgãos efetores localizados dentro das vísceras.

SISTEMA NERVOSO CENTRAL

O SNC, constituído pelo encéfalo e pela medula espinal, consiste em substância branca e substância cinzenta, sem elementos de tecido conjuntivo interpostos; conseqüentemente, o SNC tem consistência de um gel semifirme.

A **substância branca** é constituída, em sua maioria, por fibras nervosas mielínicas, juntamente com algumas fibras amielínicas e células neurogliais; sua cor branca resulta da abundância de mielina que envolve os axônios.

A **substância cinzenta** consiste em agregados de corpos celulares de neurônios, dendritos, e porções amielínicas dos axônios, bem como células neurogliais; a ausência de mielina leva estas regiões a apresentarem uma aparência cinzenta no tecido vivo.

Os axônios, os dendritos e os prolongamentos das células da neuroglia formam uma trama emaranhada de tecido neural chamada de **neurópilo** (Fig. 9-26). Em algumas regiões, os agregados de corpos celulares de neurônios embebidos na substância branca são denominados **núcleos**, enquanto estes compartimentos no sistema nervoso periférico são chamadas de gânglios.

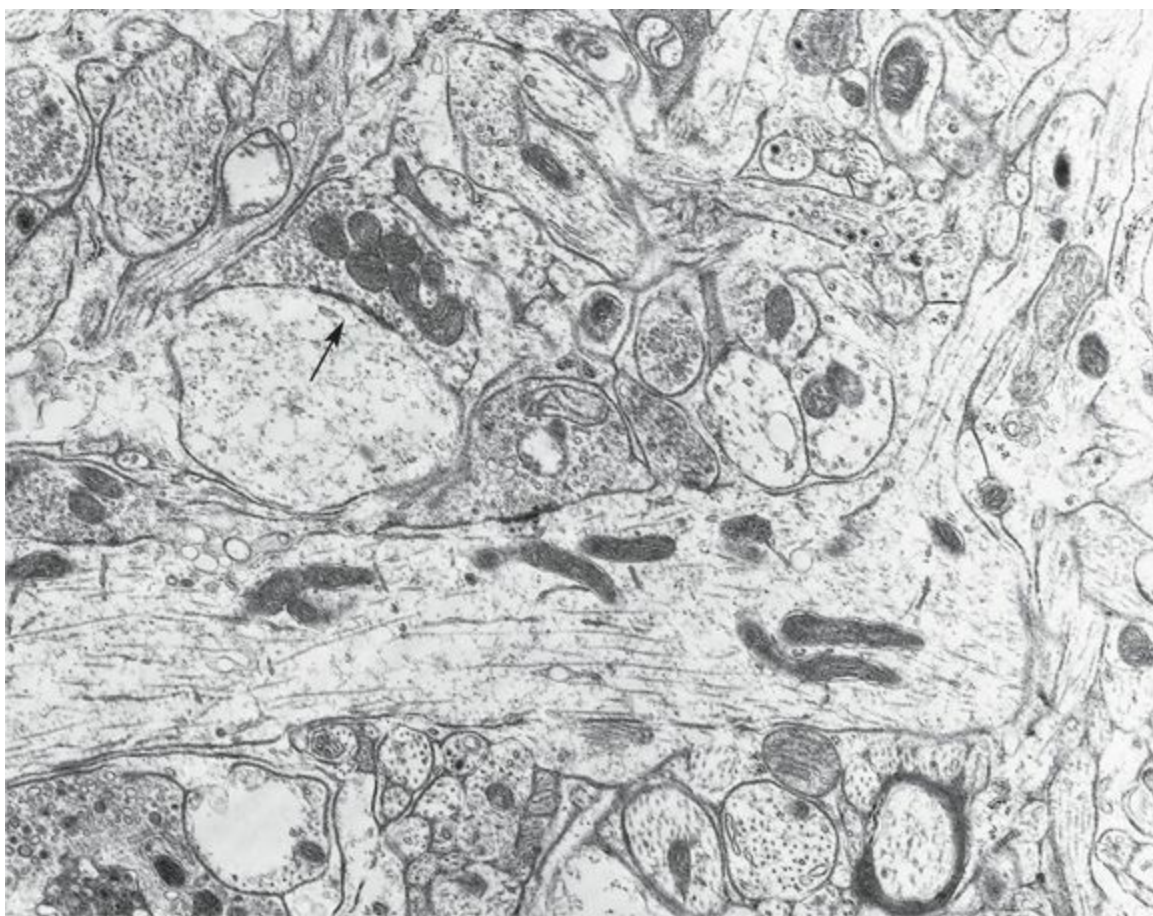


Figura 9-26 Eletromicrografia de sinapses axodendríticas (*seta*).

(De Jennes L, Taurig HH, Conn PM: *Atlas of the Human Brain*. Philadelphia, Lippincott-Raven, 1995.)

A substância cinzenta no encéfalo está localizada na periferia (**córtex**), do cérebro e do cerebelo, e forma os gânglios da base mais profundamente situados, enquanto que a substância branca

se encontra abaixo do córtex e ao redor dos gânglios da base. O inverso está presente na medula espinal; a substância branca está localizada na periferia da medula espinal, enquanto que a substância cinzenta está situada mais profundamente, onde ele aparece sob a forma de uma letra H, em um corte transversal. Essa área de substância cinzenta da medula espinal é freqüentemente denominada de **H medular**. Um pequeno **canal central da medula** (ou **canal ependimário**), revestido por **células ependimárias** e representando o lúmen do tubo neural original, encontra-se no centro da barra transversal do H medular. As barras verticais superiores do H medular representam os **cornos dorsais** da medula espinal, os quais recebem os prolongamentos centrais dos neurônios sensitivos cujos corpos celulares estão situados nos **gânglios da raiz dorsal**. Os corpos celulares de interneurônios também estão localizados nos cornos dorsais. Os corpos celulares dos **interneurônios** (**neurônios internunciais** ou **neurônios intercalares**) originam-se no SNC e estão inteiramente confinados aí, onde eles formam redes de comunicação para a integração entre os neurônios sensitivos e motores. Os interneurônios constituem a grande maioria dos neurônios do corpo. As barras verticais inferiores do H representam os **cornos ventrais** da medula espinal, que abrigam os corpos celulares dos grandes neurônios motores multipolares, cujos axônios saem da medula espinal através das raízes ventrais.

Meninges

As três coberturas de tecido conjuntivo do encéfalo e da medula espinal são as meninges. A camada mais externa é a **dura-máter**, a camada intermediária é a **aracnóide**, e a camada mais interna ou íntima das meninges é a **pia-máter** (Fig. 9-27).

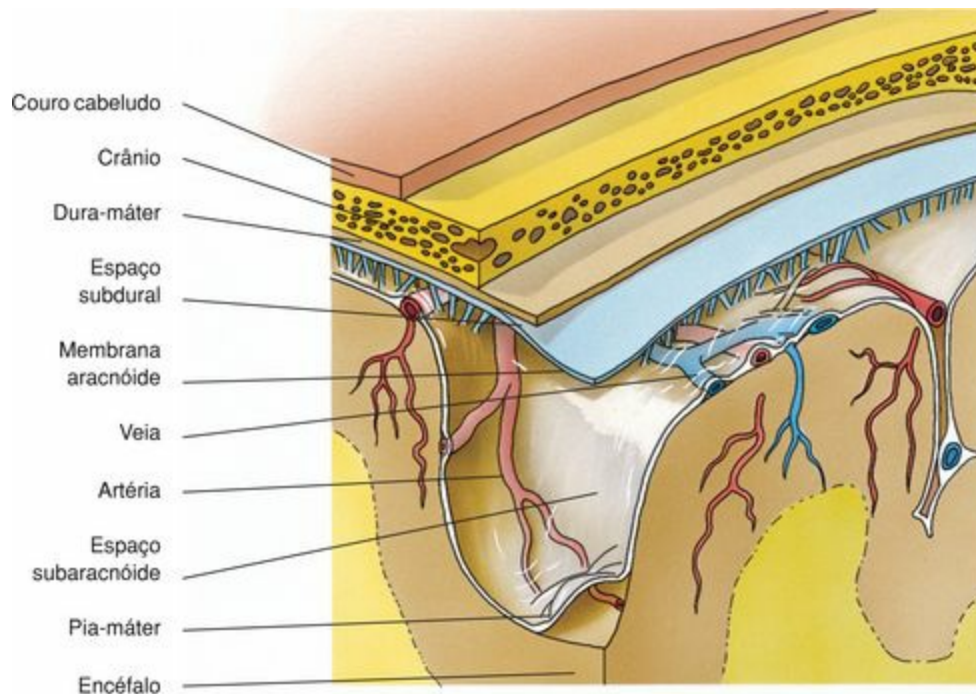


Figura 9-27 O crânio e as camadas das meninges que recobrem o encéfalo.

Dura-máter

A dura-máter é a camada mais externa e densa das meninges.

A dura-máter que recobre o encéfalo é um tecido conjuntivo denso modelado constituído por duas camadas intimamente justapostas nos adultos. A **duramáter periosteal**, a camada mais externa, é constituída por células osteoprogenitoras, fibroblastos, e feixes de fibras colágenas organizadas que estão frouxamente presas à superfície interna do crânio, exceto nas suturas e na base do crânio, onde a adesão é firme. Como o próprio nome diz, a dura-máter periosteal serve como o periósteo da superfície interna do crânio e, como tal, é bem vascularizada.

A camada mais interna da dura-máter, a **duramáter meníngea**, é constituída por fibroblastos que apresentam citoplasma intensamente corado, prolongamentos alongados, núcleos ovóides, e camadas laminares de delgadas fibras colágenas. Esta camada também contém pequenos vasos sanguíneos.

Uma camada de células internas à dura-máter meníngea, chamada de **camada de células limitantes**, é constituída por fibroblastos achatados que apresentam longos prolongamentos que são ocasionalmente aderidos uns aos outros por desmossomas e junções do tipo *gap*. As fibras colágenas estão ausentes nesta camada, mas em seu lugar um material extracelular, amorfo e floculento (acredita-se que seja formado por proteoglicanos) circunda os fibroblastos e se estende na interface

entre esta camada e a dura-máter meníngea.

A **dura-máter espinal** não está aderida às paredes do canal vertebral; por sua vez, ela forma um tubo contínuo a partir do forame magno do osso occipital até o segundo segmento do sacro, e é perfurada pelos nervos espinais. O **espaço epidural**, o espaço entre a dura-máter e as paredes ósseas do canal vertebral, é preenchido por tecido adiposo unilocular epidural e por um plexo venoso.

Aracnóide

A aracnóide é a camada intermediária das meninges.

A camada aracnóide das meninges é avascular, embora vasos sangüíneos passem através dela. Esta camada intermediária das meninges é constituída por fibroblastos, colágeno e algumas fibras elásticas. Os fibroblastos formam junções do *tipo gap* e desmossomas entre si. A aracnóide é composta por duas regiões. A primeira é uma membrana achatada, semelhante a uma lâmina (porção membranosa), em contato com a dura-máter. A segunda é mais profunda, semelhante a uma teia (porção trabeculada), composta por **células trabeculares da aracnóide** frouxamente arranjadas (fibroblastos modificados) juntamente com poucas fibras colágenas, as quais formam trabéculas que entram em contato com a pia-máter subjacente. Estas trabéculas aracnóides se estendem através do **espaço subaracnóide**, o espaço entre a porção membranosa da aracnóide e a piamáter. As células trabeculares aracnóides têm prolongamentos alongados que se aderem uns aos outros através dos desmossomas e se comunicam entre si através das junções do *tipo gap*.

A interface entre a dura-máter e a aracnóide, o **espaço subdural**, é considerada um “espaço potencial” porque aparece somente como consequência de hemorragia subdural, quando o sangue força a separação entre estas duas camadas.

Os vasos sangüíneos da dura-máter perfuram a aracnóide durante o seu trajeto em direção à piamáter vascularizada. No entanto, estes vasos estão isolados tanto da aracnóide quanto do espaço subaracnóide por um revestimento fechado, formado por fibroblastos modificados derivados da aracnóide. Em algumas regiões, a aracnóide estende-se através da dura-máter para formar **vilosidades aracnóides**, as quais se projetam nos espaços conectados ao lúmen dos seios venosos da dura-máter. Estas regiões especializadas da aracnóide atuam no transporte de LCE do espaço subaracnóide para dentro do sistema venoso. Com a idade, as vilosidades aumentam de tamanho e se tornam locais de depósito de cálcio.

A interface entre a aracnóide e a pia-máter é difícil de ser distinguida; conseqüentemente, as duas camadas são freqüentemente chamadas de **pia-aracnóide**, com ambas as superfícies sendo recobertas por uma fina camada de células epitelióides achatadas, as quais são fibroblastos modificados.

Pia-máter

A pia-máter, a camada mais interna das meninges, é altamente vascularizada e está em íntimo contato com o encéfalo e com a medula espinal.

A pia-máter é a camada mais interna das meninges e está intimamente associada ao tecido nervoso, seguindo todos os seus contornos. A pia-máter, entretanto, não está propriamente em contato com o tecido nervoso, pois sempre há uma delgada camada de prolongamentos de astrócitos interposta entre eles.

A pia-máter é composta por uma delgada camada de fibroblastos modificados e alongados que se assemelham às cabundantes nesta camada, estão envolvidos pelas células da pia-máter entremeadas com macrófagos, mastócitos e linfócitos. Delgadas fibras colágenas e fibras elásticas se encontram entre a pia-máter e o tecido nervoso.

CORRELAÇÕES CLÍNICAS

Os **meningiomas** são tumores de crescimento lento das meninges que são freqüentemente benignos e produzem efeitos clínicos pela compressão do encéfalo e aumentam a pressão intracraniana. A **meningite** é uma inflamação das meninges resultante de infecção bacteriana ou viral no LCR.

A meningite *viral* não é uma doença tão severa quanto a meningite *bacteriana*, que é contagiosa e pode ser uma doença bastante severa, levando a lesões no encéfalo, com perda de audição, perda de capacidade de aprendizado, e morte, se não tratada. Atualmente, nos Estados Unidos, todas as crianças de 4 anos de idade ou mais jovens são vacinadas contra a forma mais violenta da doença. Os principais sintomas da meningite bacteriana incluem febre, dor de cabeça, pescoço rígido e alteração da consciência. O diagnóstico é baseado na cultura do fluido cérebro-espinal coletado da região da coluna vertebral para determinar as espécies de bactérias envolvidas, seguido pelo tratamento com antibióticos específicos. A meningite bacteriana pode se alastrar através de secreções respiratórias e da garganta (p. ex., tosse, beijo).

A pia-máter é completamente separada do tecido nervoso subjacente pelas células neurogliais. Os vasos sangüíneos penetram no tecido nervoso e são recobertos pela pia-máter até que eles originem os **capilares contínuos**, que são característicos do SNC. Dentro do tecido nervoso, os capilares são envolvidos pelos pés vasculares dos astrócitos, e não mais pela pia-máter.

Barreira Hematoencefálica

As células endoteliais dos capilares do SNC impedem a livre passagem de substâncias seletivas transportadas pelo sangue para o tecido nervoso.

Uma barreira altamente seletiva, conhecida como barreira hematoencefálica, existe entre o sangue, o qual transporta substâncias específicas para o tecido nervoso do SNC, e este último. Esta barreira é estabelecida pelas células endoteliais que revestem os **capilares contínuos** que atravessam o SNC. Estas células endoteliais formam faixas de oclusão umas com as outras, retardando o fluxo de materiais entre as células. Além disso, estas células endoteliais têm relativamente poucas vesículas de transcitose, e o tráfego vesicular é quase completamente restrito ao **transporte mediado por receptores**.

Macromoléculas injetadas no sistema vascular não podem entrar nos espaços intercelulares do SNC; de modo contrário, as macromoléculas injetadas nos espaços intercelulares do SNC não podem penetrar no lúmen capilar. No entanto, certas substâncias, tais como o oxigênio, a água, e o dióxido de carbono, e outras pequenas moléculas, materiais lipossolúveis, incluindo algumas drogas, podem facilmente penetrar no tecido nervoso através da barreira hematoencefálica. Moléculas tais como glicose, aminoácidos, certas vitaminas e nucleosídeos são transferidas através da barreira hematoencefálica por proteínas carreadoras específicas, muitas delas por difusão facilitada. Íons são também transportados através da barreira hematoencefálica através de canais iônicos por transporte ativo. A necessidade de energia para este processo é satisfeita pela presença de um grande número de mitocôndrias dentro do citoplasma das células endoteliais.

Os capilares do SNC estão envolvidos por lâminas basais bem definidas, as quais, por sua vez, são quase completamente revestidas por numerosos pés vasculares dos astrócitos, coletivamente denominados de **glia limitante perivascular**. Acredita-se que estes astrócitos ajudem a conduzir metabólitos dos vasos sangüíneos aos neurônios. Além disso, os astrócitos removem o excesso de K^+ e neurotransmissores do ambiente neuronal, desta maneira mantendo o equilíbrio químico do meio extracelular do SNC.

CORRELAÇÕES CLÍNICAS

Como a barreira hematoencefálica é muito seletiva, antibióticos, algumas drogas terapêuticas, e certos neurotransmissores (p. ex., dopamina) não podem atravessá-la. A perfusão de uma solução hipertônica de **manitol** abre transitoriamente as junções de oclusão das células endoteliais capilares para a administração de drogas terapêuticas. As drogas terapêuticas também podem se ligar a anticorpos desenvolvidos contra **receptores de transferrina nas** células endoteliais dos capilares, permitindo seu transporte através da barreira hematoencefálica para dentro do SNC.

Em algumas doenças do SNC (p. ex., acidente vascular cerebral, infecções, tumores), a integridade da barreira hematoencefálica é comprometida, resultando no acúmulo de toxinas e metabólitos estranhos no ambiente extracelular.

Plexos Coróides

Os plexos coróides, compostos por pregas da pia-máter no interior dos ventrículos encefálicos, produzem o LCE.

Pregas da pia-máter contendo tecido conjuntivo frouxo rico em capilares fenestrados e revestidas por um epitélio simples cúbico (formado por células ependimárias modificadas) se estendem para o interior do terceiro e quarto ventrículos, e ventrículos laterais do encéfalo, formando os plexos coróides (Fig. 9-28). Os plexos coróides produzem o **líquido cérebro-espinhal (LCE) ou líquor**, que preenche os ventrículos encefálicos e o canal central da medula espinal. O LCE banha o SNC à medida que ele circula através do espaço subaracnóide. Embora mais da metade do LCE seja produzida pelos plexos coróides, existem evidências de que o parênquima em várias outras regiões do encéfalo produz uma quantidade substancial de LCE, o qual se difunde através do revestimento ependimário para entrar nos ventrículos.

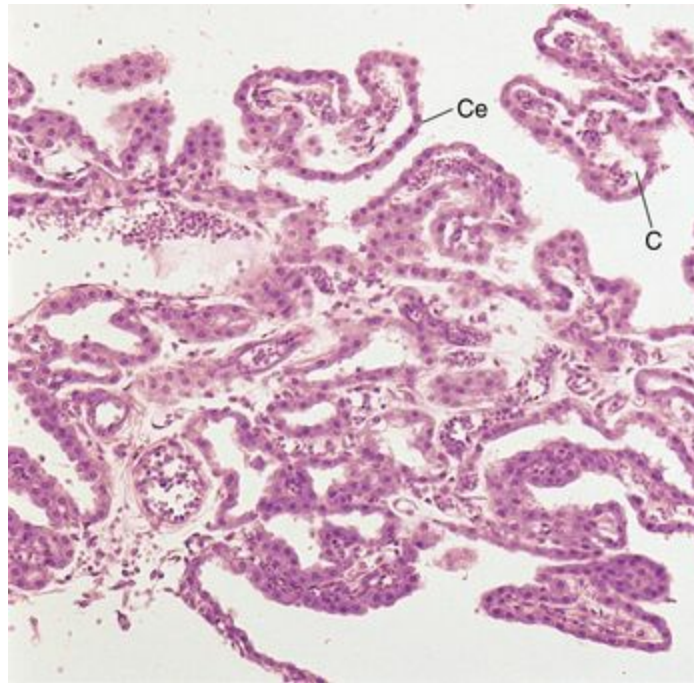


Figura 9-28 Fotomicrografia do plexo coróide (270×). Observe os capilares (C) e o epitélio simples cúbico do plexo coróide (Ce).

Líquido Cérebro-Espinal

O líquido cérebro-espinhal banha, nutre e protege o encéfalo e a medula espinal.

O LCE é produzido pelos plexos coróides na frequência de 14 a 36 mL/hora, substituindo seu volume total em cerca de quatro a cinco vezes por dia. O LCE circula através dos ventrículos encefálicos, pelo espaço subaracnóide, pelo sistema perivascular, e pelo canal central da medula espinal. O LCE tem um baixo teor de proteínas, mas é rico em íons sódio, potássio e cloreto. Ele é claro e tem uma baixa densidade. Constituído por cerca de 90% de água e íons, o LCE também pode conter algumas poucas células descamadas e ocasionais linfócitos.

O LCE é importante para a atividade metabólica do SNC porque os metabólitos do encéfalo se difundem para dentro do LCE à medida que ele vai atravessando o espaço subaracnóide. Ele serve também como um amortecedor líquido para proteção do SNC. O LCE é capaz de fluir por difusão e ser reabsorvido através de delgadas células das vilosidades aracnóideas no seio venoso sagital superior, por onde o LCE é devolvido à corrente sanguínea.

CORRELAÇÕES CLÍNICAS

Como o LCE é constantemente produzido pelos plexos coróides, qualquer diminuição na absorção deste fluido pelas vilosidades aracnóideas ou pelo bloqueio dos ventrículos encefálicos causa um intumescimento do tecido encefálico. Esta condição, chamada de **hidrocefalia**, leva ao aumento da cabeça no feto e no recém-nascido, retardamento das funções mentais e musculares, e a morte, caso não for tratada.

A estabilidade química do LCE é mantida pela **barreira hematoliquórica**, que é composta por zônulas de oclusão entre as células do epitélio simples cúbico dos plexos coróides. Estas junções de oclusão impedem a passagem de substâncias entre as células, forçando as substâncias a tomar uma rota transcelular. A produção do LCE, desta maneira, depende do transporte facilitado e do transporte ativo através do epitélio simples cúbico, resultando em diferenças na composição entre o LCE e o plasma ([Tabela 9-3](#)).

Tabela 9-3 Comparação do Soro e do Líquido Cérebro-espinal (LCE)

Constituintes	Soro	LCE
Leucócitos do sangue (células/mL)	0	0-5
Proteínas (g/L)	60-80	Insignificante
Glicose (mMol/L)	4,0-5,5	2,1-4,0
Na ⁺ (mMol/L)	135-150	135-150
K ⁺ (mMol/L)	4,0-5,1	2,8-3,2
Cl ⁻ (mMol/L)	100-105	115-130
Ca ²⁺ (mMol/L)	2,1-2,5	1,0-1,4
Mg ²⁺ (mMol/L)	0,7-1,0	0,8-1,3
pH	7,4	7,3

Córtex Cerebral

O córtex cerebral é responsável pelas funções de aprendizado, memória, integração sensorial, análise das informações e iniciação das respostas motoras.

A substância cinzenta na periferia dos hemisférios cerebrais é pregueada de modo a constituir os muitos **giros** e **sulcos** que formam o denominado córtex cerebral. Esta porção do encéfalo é responsável pelas funções de aprendizagem, memória, análise das informações, iniciação das respostas motoras e integração dos sinais sensoriais.

O córtex cerebral é dividido em seis camadas compostas por neurônios que exibem uma morfologia exclusiva da camada em particular. A camada mais superficial encontra-se logo abaixo da pia-máter; a sexta, ou mais profunda, é limitada pela substância branca do cérebro. As seis camadas e seus componentes são os seguintes:

A **camada molecular** é composta principalmente por terminais nervosos que se originam em outras áreas do cérebro, **células horizontais**, e células da neuroglia.

A **camada granular externa** contém principalmente **células granulosas** (estreladas) e células da neuroglia.

A **camada piramidal externa** contém células da neuroglia e grandes **células piramidais**, as quais vão se tornando maiores a partir do limite externo ao limite interno desta camada.

A **camada granular interna** é uma delgada camada caracterizada por pequenas **células granulosas** (células estreladas) intimamente compactadas, por **células piramidais**, e células da neuroglia. Esta camada apresenta a maior celularidade do córtex cerebral.

A **camada piramidal interna** contém as maiores **células piramidais** e células da neuroglia. Esta camada tem a mais baixa celularidade do córtex cerebral.

A **camada multiforme** é composta por células de vários formatos (**células de Martinotti**), além de células da neuroglia.

Córtex Cerebelar

O córtex cerebelar é responsável pelo equilíbrio, pelo tônus muscular e pela coordenação muscular.

A camada de substância cinzenta localizada na periferia do cerebelo é chamada de córtex cerebelar (Fig. 9-29). Esta região do encéfalo é responsável pela manutenção do balanço e do equilíbrio, do tônus muscular, e da coordenação dos músculos esqueléticos. Histologicamente, o córtex cerebelar é subdividido em três camadas:

A **camada molecular** encontra-se diretamente abaixo da pia-máter e contém células estreladas localizadas superficialmente, dendritos de **células de Purkinje**, células em cesto e axônios amielínicos advindos da camada granular.

A **camada de células de Purkinje** contém os grandes neurônios (ou células) de Purkinje, em formato de frasco (neurônios piriformes), os quais estão presentes somente no cerebelo (Fig. 9-30; veja também as Figs. 9-4 e 9-29). Seus dendritos arborizados se projetam para dentro da camada molecular, e seus axônios mielínicos se projetam para dentro da substância branca. Cada célula de Purkinje recebe centenas de milhares de sinapses excitatórias e inibitórias que devem se integrar para formar uma resposta apropriada. A célula de Purkinje é a única célula do córtex cerebelar que envia informações para fora, e ela sempre representa um **influxo inibitório**, usando o GABA como neurotransmissor.

A **camada granular** (a camada mais profunda) é composta principalmente por pequenas células granulosas e **glomérulos (ilhotas cerebelares)**. Os glomérulos são regiões do córtex cerebelar onde ocorrem as sinapses entre os axônios do cerebelo e as células granulosas.

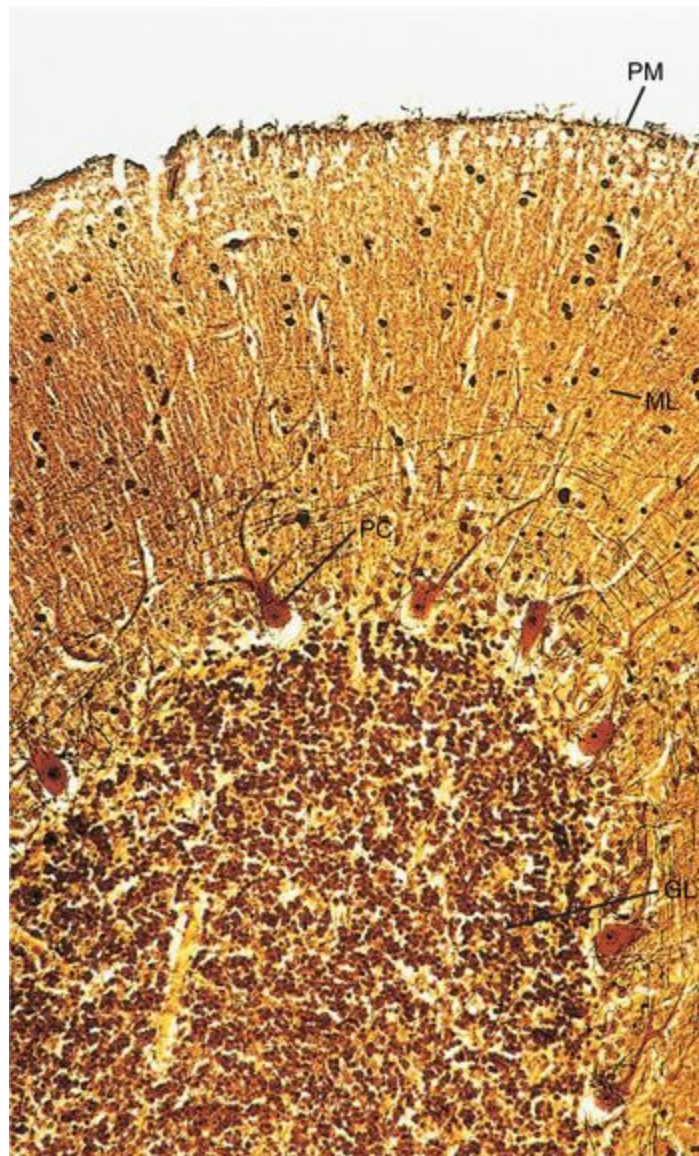


Figura 9-29 Fotomicrografia do cerebelo mostrando as camadas de seu córtex: abaixo da pia-máter (PM), camada molecular (ML) e camada granular (GL) (132×). Note especialmente as proeminentes células de Purkinje (PC).

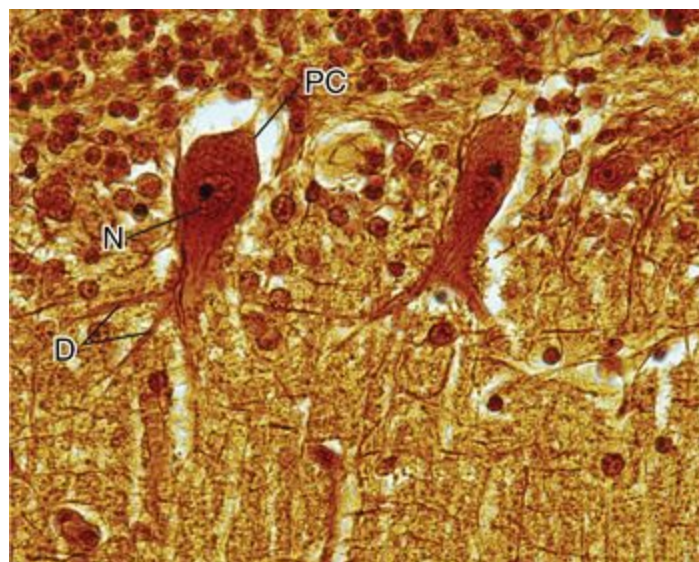


Figura 9-30 Fotomicrografia de alta resolução da camada granular do córtex cerebelar, ilustrando as células de Purkinje (540×). As células de Purkinje multipolares (PC) mostram um

núcleo (N) e uma árvore dendrítica (D).

REGENERAÇÃO DO TECIDO NERVOSO

Os neurônios, ao contrário das células da neuroglia, não podem proliferar, mas podem regenerar seus axônios localizados no SNP.

Quando um evento traumático destrói os neurônios, eles não são substituídos porque não podem proliferar (embora tenha sido sugerido que a proliferação de certos neurônios possa ocorrer até mesmo no SNC); conseqüentemente, o dano ao SNC é permanente. No entanto, se uma fibra nervosa periférica é lesada ou seccionada, o neurônio tenta reparar o dano, regenera o prolongamento, e restaura a função através de uma série de eventos estruturais e metabólicos, coletivamente denominados de **reação axonal**.

Reação Axonal

As reações ao trauma estão localizadas, de um modo característico, em três regiões do neurônio: (1) no sítio da lesão (**alterações locais**); (2) distalmente ao sítio da lesão (**alterações anterógradas**); e (3) proximalmente ao sítio da lesão (**alterações retrógradas**). Algumas das alterações ocorrem simultaneamente, enquanto outras podem ocorrer semanas ou meses mais tarde. A descrição a seguir sobre a regeneração assume que as extremidades cortadas permanecem próximas umas das outras; caso isto não aconteça, a regeneração não é bem-sucedida (Fig. 9-31).

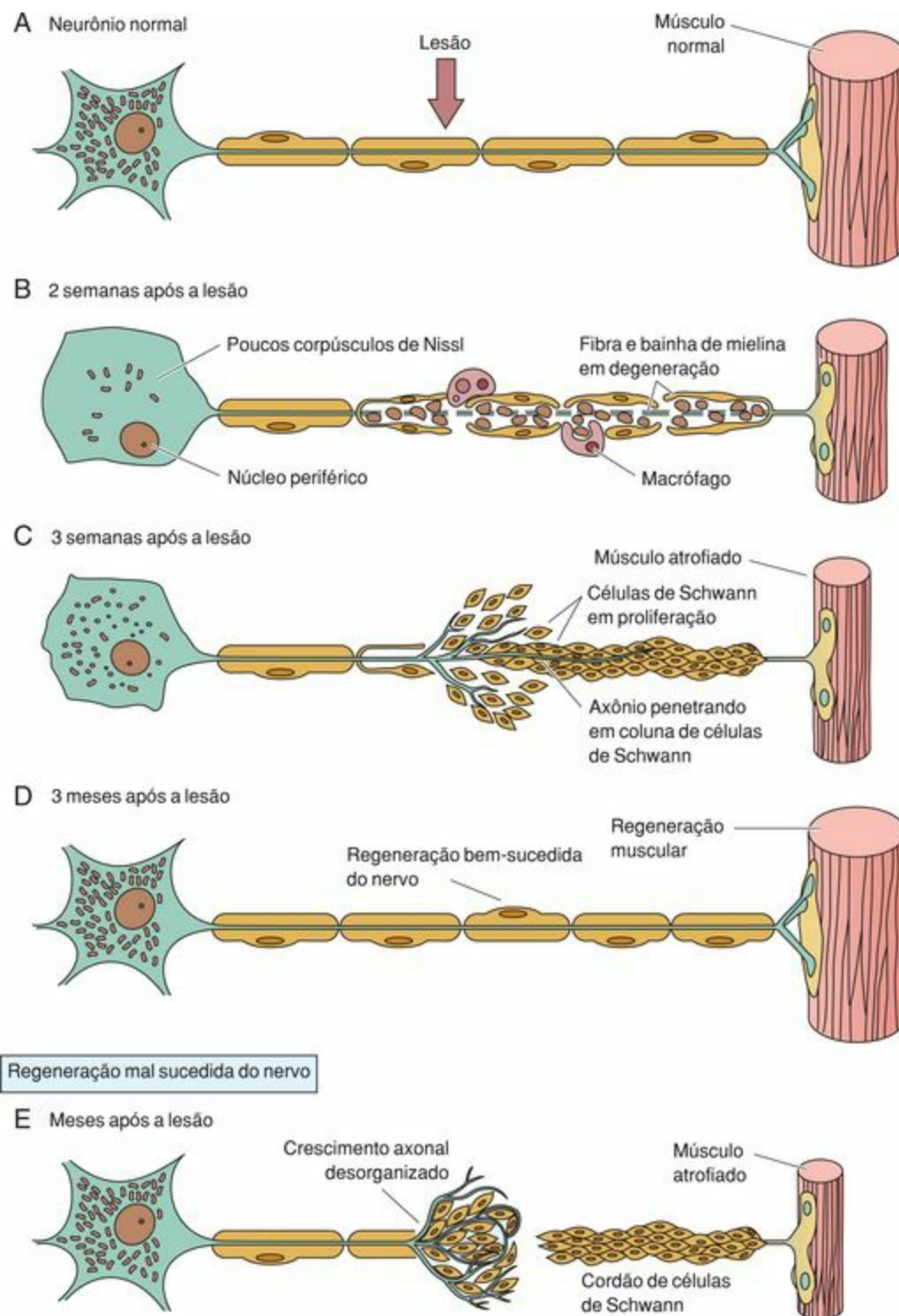


Figura 9-31 Diagrama esquemático da regeneração nervosa. A, Neurônio normal. Aparência em 2 semanas (B), 3 semanas (C), e 3 meses (D) após a lesão. A aparência em vários meses após a

lesão do neurônio com a regeneração mal sucedida do nervo é mostrada em E.

Reação Local

A reação local à lesão envolve o reparo e a remoção dos restos celulares pelas células neurogliais.

Na reação local, as extremidades rompidas dos axônios se retraem, afastando-se umas das outras, e a membrana cortada de cada coto se funde para fechar a extremidade aberta, impedindo a perda do axoplasma. Cada extremidade rompida começa a se expandir à medida que materiais trazidos pelo fluxo axoplasmático começam a se acumular. Macrófagos e fibroblastos se infiltram na área lesada, secretam citocinas e fatores de crescimento, e promovem o aumento da expressão (*up-regulation*) de seus receptores. Os macrófagos invadem a lâmina basal e, auxiliados até certo ponto pelas células de Schwann, fagocitam os restos celulares.

Reação Anterógrada

No processo de reação anterógrada, a porção do axônio distal à lesão degenera e é fagocitada.

O axônio passa pelas seguintes alterações anterógradas:

O terminal axônico torna-se hipertrofiado e degenera dentro de 1 semana; conseqüentemente, o contato com a membrana pós-sináptica acaba. As células de Schwann proliferam e fagocitam os restos do terminal axônico, e as células de Schwann recém-formadas ocupam o espaço sináptico.

A porção distal do axônio sofre **degeneração walleriana (degeneração ortógrada)**, na qual o axônio e a mielina localizados distalmente à lesão se desintegram. As células de Schwann se desdiferenciam, e a produção de mielina é interrompida. Além disso, macrófagos e, de certo modo, células de Schwann fagocitam os restos desintegrados.

As células de Schwann proliferam, formando uma coluna de células de Schwann (**tubos de Schwann**) contidas pela lâmina basal original do endoneuro.

Reação Retrógrada e Regeneração

Nos processos de reação retrógrada e regeneração, a porção do axônio proximal à lesão sofre degeneração, seguida pelo brotamento de um novo axônio, cujo crescimento é orientado pelas células de Schwann.

A porção do axônio proximal à lesão passa pelas seguintes alterações:

O corpo celular do neurônio danificado torna-se hipertrofiado, seus corpúsculos de Nissl se dispersam, e seu núcleo fica deslocado. Estes eventos, denominados **cromatólise**, podem durar vários meses. Enquanto isso, o corpo celular produz ativamente ribossomas livres e sintetiza proteínas e várias macromoléculas, incluindo o ácido ribonucleico (RNA). Durante este período, o

côto proximal do axônio e a bainha de mielina que o envolve degeneram até o ramo axonal colateral mais próximo.

Vários “brotamentos” de axônios emergem do côto proximal axonal, penetram no endoneuro, e são guiados pelas células de Schwann para sua célula-alvo. Para que a regeneração aconteça, as células de Schwann, macrófagos, e fibroblastos, bem como a lâmina basal, devem estar presentes. Estas células produzem fatores de crescimento e citocinas e promovem um aumento da expressão (*up-regulation*) dos receptores destas moléculas sinalizadoras.

Os brotamentos são guiados pelas células de Schwann que se rediferenciam e começam a produzir mielina em torno dos axônios em crescimento ou, nos axônios amielínicos, formam uma bainha de células de Schwann. O brotamento que alcançar primeiro a célula-alvo forma uma sinapse, enquanto os outros brotamentos degeneram. O processo de regeneração progride em cerca de 3 a 4 mm/dia.

Degeneração Transneuronal

O neurônio exerce uma **influência trófica** sobre as células com as quais está em contato. Quando o neurônio morre, algumas vezes suas células-alvo atrofiam e degeneram, ou outras células que têm este neurônio como alvo também atrofiam e degeneram. O processo, denominado degeneração transneuronal, pode, portanto, ser anterógrado ou retrógrado, mas ocorre com pouca frequência.

Regeneração no Sistema Nervoso Central

A regeneração no SNC é muito menos provável do que no SNP, por causa da ausência das bainhas de tecido conjuntivo no SNC. As células lesadas dentro do SCN são fagocitadas por macrófagos especiais, conhecidos como células da **microglia**, e o espaço liberado pela fagocitose é ocupado pela proliferação de células gliais, que formam uma massa celular denominada **cicatriz glial**. Acredita-se que as massas de células gliais prejudiquem o processo de reparo. Assim, geralmente, as lesões neuronais dentro do SNC parecem ser irreparáveis.

Embora os neurônios não se dividam, existem evidências de que há células-tronco neuronais dentro do encéfalo de mamíferos e do homem adultos que, quando fornecido o estímulo apropriado, poderiam ser ativadas para repor os neurônios perdidos ou lesados. Algumas destas células têm a capacidade de produzir células gliais e outras células para se diferenciarem em neurônios. Estas células-tronco neuronais são células multipotentes e têm capacidade de se diferenciar em células dos tecidos nos quais elas foram introduzidas.

Recentemente, tem sido mostrado que ao se reduzindo a lesão celular ou morte celular após 1 hora de lesão, consegue-se aumentar a capacidade de sobrevivência dos neurônios nas proximidades da lesão. Esta informação — associada aos resultados de recentes pesquisas a respeito de fatores de crescimento, aplicações de células-tronco embrionárias neuronais, redução de inibidores do crescimento dos neurônios, aplicação de enxertos de axônios e transplantes de axônios diretamente na substância cinzenta da medula espinal — está proporcionando resultados promissores na terapia da medula espinal no futuro.

Plasticidade Neuronal

A plasticidade é evidente durante o desenvolvimento porque os neurônios que estão presentes em excesso e/ou que não fazem conexões corretas devem ser destruídos. No entanto, foi mostrado que após uma lesão em mamíferos adultos, circuitos neuronais podem ser restabelecidos a partir do crescimento de prolongamentos neuronais localizados a alguma distância da lesão; estes circuitos neuronais são capazes de permitir, pelo menos, alguma recuperação funcional. Este tipo de regeneração conta com fatores de crescimento denominados **neurotrofinas**, produzidos pelos neurônios, células da glia, células de Schwann, e certas células-alvo. Evidências de plasticidade neuronal em humanos podem ser observadas em vítimas de acidentes vasculares cerebrais, bem como em vítimas de outras lesões neurológicas.

- ¹ N. do R. C.: O que se considera neurofibrilas representa um arte-fato da técnica histológica, causado pela agregação de vários componentes do citoesqueleto dos neurônios, que é bastante abundante tanto no corpo celular como em seus prolongamentos. Elas não representam um determinado tipo específico de componente citoplasmático dos neurônios, mas um efeito das técnicas histológicas para o tecido nervoso nas quais se utilizam sais de prata e outros metais.
- ² N. do R. C: Atualmente sabe-se que, além dos astrócitos, as células de Schwann exibem em seu citoplasma filamentos intermediários de GFAE
- * N. do Autor: Embora proteínas do citoplasma do neurônio, dotadas de carga negativa, não cruzem a membrana plasmática, elas de fato influenciam o comportamento de várias moléculas com carga. Entretanto, seu papel na geração e condução de impulsos nervosos não é descrito aqui. O leitor interessado deverá consultar um livro-texto de fisiologia ou de neurociências, a fim de obter uma explicação mais aprofundada destes fenômenos.

Sangue e Hemopoiese

O sangue é um fluido de tonalidade vermelha brilhante a escura, viscoso, levemente alcalino (pH 7,4), responsável por aproximadamente 7% do peso corporal. O volume total do sangue de um adulto normal é cerca de 5 L, e ele circula pelo corpo no interior do sistema circulatório. O sangue é um tecido conjuntivo especializado, constituído de elementos figurados — **hemácias** (ou **eritrócitos**), **leucócitos** e **plaquetas** — suspensos em um componente líquido (a matriz extracelular), conhecido como **plasma** (Figs. 10-1 e 10-2).

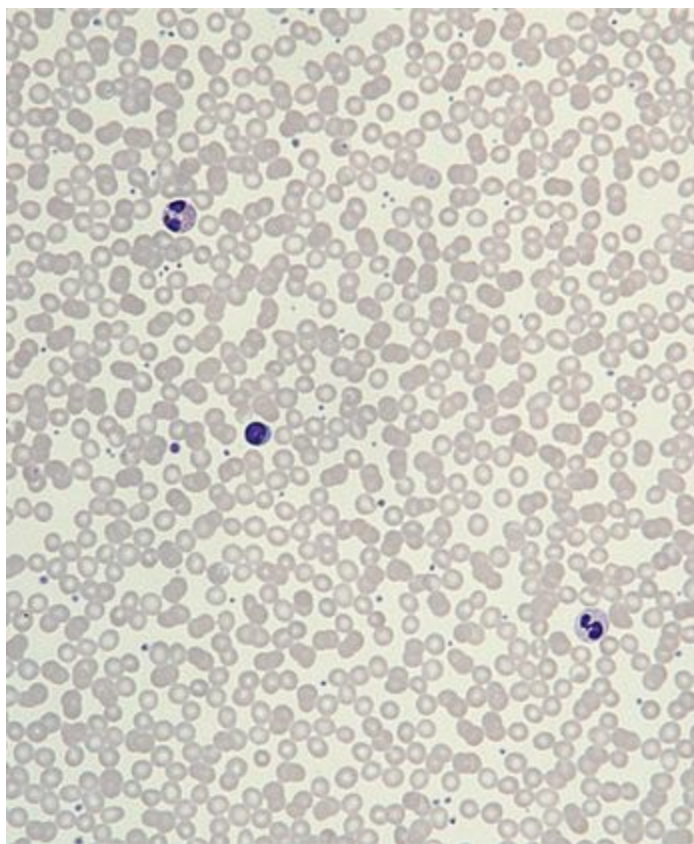


Figura 10-1 Fotomicrografia do sangue circulante (270×). Note a abundância de eritrócitos, além da presença de três leucócitos. Observe também a presença de numerosas plaquetas que aparecem com pequenos pontos entre os eritrócitos.

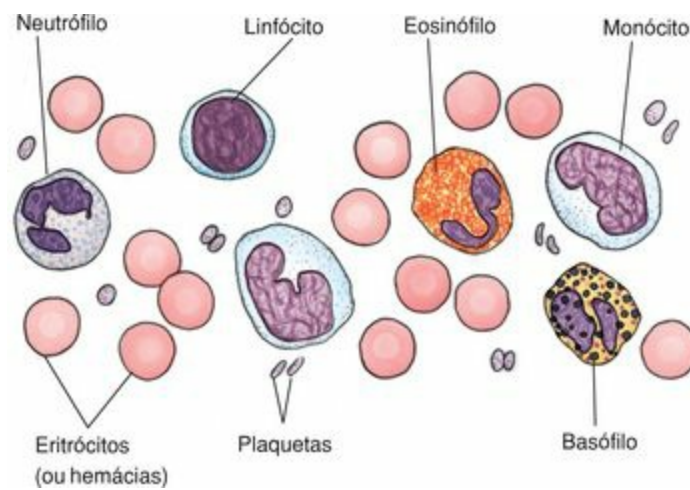


Figura 10-2 Células e plaquetas do sangue circulante.

Como o sangue circula por todo o corpo, ele é o veículo ideal para o transporte de substâncias. As principais funções do sangue incluem o transporte de nutrientes provenientes do sistema gastrointestinal para todas as células do corpo e, subsequentemente, a retirada dos produtos excretados por estas células para órgãos específicos, a fim de serem eliminados. Muitos outros metabólitos, produtos celulares (p. ex., hormônios e outras moléculas sinalizadoras) e eletrólitos são também carregados pela corrente sanguínea até os seus destinos finais. O oxigênio (O_2) é transportado pela hemoglobina no interior dos eritrócitos a partir dos pulmões para distribuição às células do organismo, e o dióxido de carbono (CO_2) é conduzido tanto pela hemoglobina quanto pelo componente fluido do plasma (na forma de íon bicarbonato, HCO_3^- , e na sua forma livre) para eliminação pelos pulmões.

O sangue também participa na regulação da temperatura do corpo e na manutenção do equilíbrio ácido-básico e osmótico dos líquidos corporais. Finalmente, o sangue atua como uma via para a migração de leucócitos entre os vários compartimentos de tecido conjuntivo do corpo.

O estado líquido do sangue necessita da presença de um mecanismo protetor, a **coagulação**, para estancar seu fluxo em caso de lesão na árvore vascular. O processo de coagulação é mediado pelas plaquetas e fatores presentes no sangue, que transformam o sangue de um estado sol para um estado gel.

Quando o sangue é retirado do corpo e colocado num tubo de ensaio, a coagulação ocorre a menos que o tubo contenha um anticoagulante como a heparina. Submetendo o sangue à centrifugação, os elementos figurados se depositam no fundo do tubo como um precipitado vermelho (44%) coberto por uma fina camada translúcida, a **papa leucocitária** (1%), e o plasma permanece na superfície como o sobrenadante (55%). O precipitado vermelho é constituído de eritrócitos, e o volume total dos eritrócitos é conhecido como **hematócrito**; a papa leucocitária é constituída por leucócitos e plaquetas.

A limitada sobrevivência das células sanguíneas requer sua constante renovação para manter uma população circulante estável. Este processo de formação das células sanguíneas a partir de células precursoras é chamado de **hemopoiese** (também conhecido como hematopoiese).

SANGUE

O sangue é composto por um componente fluido (plasma) e por eritróides, leucócitos e plaquetas, que constituem os elementos figurados.

O exame ao microscópio óptico das células sangüíneas circulantes é realizado através da distensão uniforme de uma gota de sangue sobre uma lâmina, secando-se o preparado e corando-o com uma mistura de corantes específicos para demonstrar características diferenciais das células. Os métodos atuais são originados da técnica desenvolvida no final do século XIX por Romanovsky, que usou uma mistura de azul de metileno e eosina. A maioria dos laboratórios utiliza atualmente as modificações de Wright ou Giemsa a partir da técnica original, e a identificação dos elementos figurados é baseada nas cores geradas por esses corantes. O azul de metileno cora em azul os componentes ácidos da célula, e a eosina cora em rosa os componentes alcalinos (básicos). Os demais componentes são corados em azul-avermelhado graças à ligação com os **azures**, substâncias formadas quando o azul de metileno é oxidado.

Plasma

O plasma é um fluido amarelado no qual as células, plaquetas, compostos orgânicos e eletrólitos estão suspensos e/ou dissolvidos.

Durante a coagulação, alguns dos componentes orgânicos e inorgânicos deixam o plasma para se tornar integrados ao coágulo. O líquido restante, o qual não contém mais aqueles componentes dissolvidos ou suspensos nele, difere do plasma, tem uma tonalidade amarelo-palha, e é conhecido como **soro**.

O principal componente do plasma é a água, que constitui cerca de 90% do seu volume. As proteínas constituem 9%, e os sais inorgânicos, íons, compostos nitrogenados, nutrientes e gases constituem o 1% restante. Os tipos, origens e funções das proteínas sanguíneas estão listados na [Tabela 10-1](#).

Tabela 10-1 Proteínas do Plasma

Proteína	Tamanho	Fonte	Função
Albumina	60.000-90.000 Da	Fígado	Mantém a pressão coloidosmótica e transporta alguns metabólitos insolúveis
Globulinas α e β-globulinas	80.000-1 × 10 ⁶ Da	Fígado	Transporte de íons metálicos, lipídios ligados a proteínas e vitaminas lipossolúveis
γ-globulinas		Plasmócitos	Anticorpos da defesa imunológica
Proteínas da coagulação (p. ex., protrombina, fibrinogênio, globulina aceleradora)	Variado	Fígado	Formação da malha de fibrina
Proteínas do complemento C1 até C9	Variado	Fígado	Destruição de microrganismos e iniciação da inflamação
Lipoproteínas do plasma Quilomícrons	100-500 μm	Células epiteliais intestinais	Transporte de triglicerídeos para o fígado
Lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDL)	25-70 μm	Fígado	Transporte de triglicerídeos do fígado para as células do corpo
Lipoproteínas de baixa densidade (LDL)	3 × 10 ⁶ Da	Fígado	Transporte de colesterol do fígado para as células do corpo

O componente fluido do sangue deixa os capilares e as pequenas vênulas para entrar nos espaços de tecido conjuntivo como **líquido extracelular** ou **líquido tissular** ou **interstinal** o qual tem uma composição de eletrólitos e de pequenas moléculas semelhante à do plasma. Entretanto, a concentração de proteínas no líquido extracelular é muito menor do que a do plasma, porque é difícil, até para proteínas pequenas, como a albumina, atravessar o revestimento endotelial de um capilar. De fato, a albumina é a principal responsável pelo estabelecimento da **pressão coloidosmótica**, a força que mantém normais os volumes do sangue e do líquido intersticial.

Elementos Figurados

Eritrócitos, leucócitos e plaquetas constituem os elementos figurados do sangue.

Eritrócitos

Os eritrócitos (ou hemácias) são as menores e mais numerosas células do sangue, as quais não possuem núcleo e são responsáveis pelo transporte de oxigênio e dióxido de carbono para e a partir dos tecidos do corpo.

Cada eritrócito (ou hemácia) assemelha-se a um disco bicôncavo, com um diâmetro de $7,5\text{ }\mu\text{m}$, $2,0\text{ }\mu\text{m}$ de espessura na sua região mais larga, e menos do que $1\text{ }\mu\text{m}$ de espessura no centro (Figs. 10-3 e 10-4). Este formato proporciona à célula uma grande área de superfície em relação ao seu volume, aumentando assim sua capacidade nas trocas gasosas. Embora as células precursoras dos eritrócitos localizadas na medula óssea sejam nucleadas, elas não somente expulsam o seu núcleo, mas também perdem todas as suas organelas, à medida que amadurecem e entram na circulação. Desta forma, os eritrócitos maduros são anucleados. Quando corados pelas colorações de Giemsa ou Wright, os eritrócitos possuem uma cor rosa-salmão.

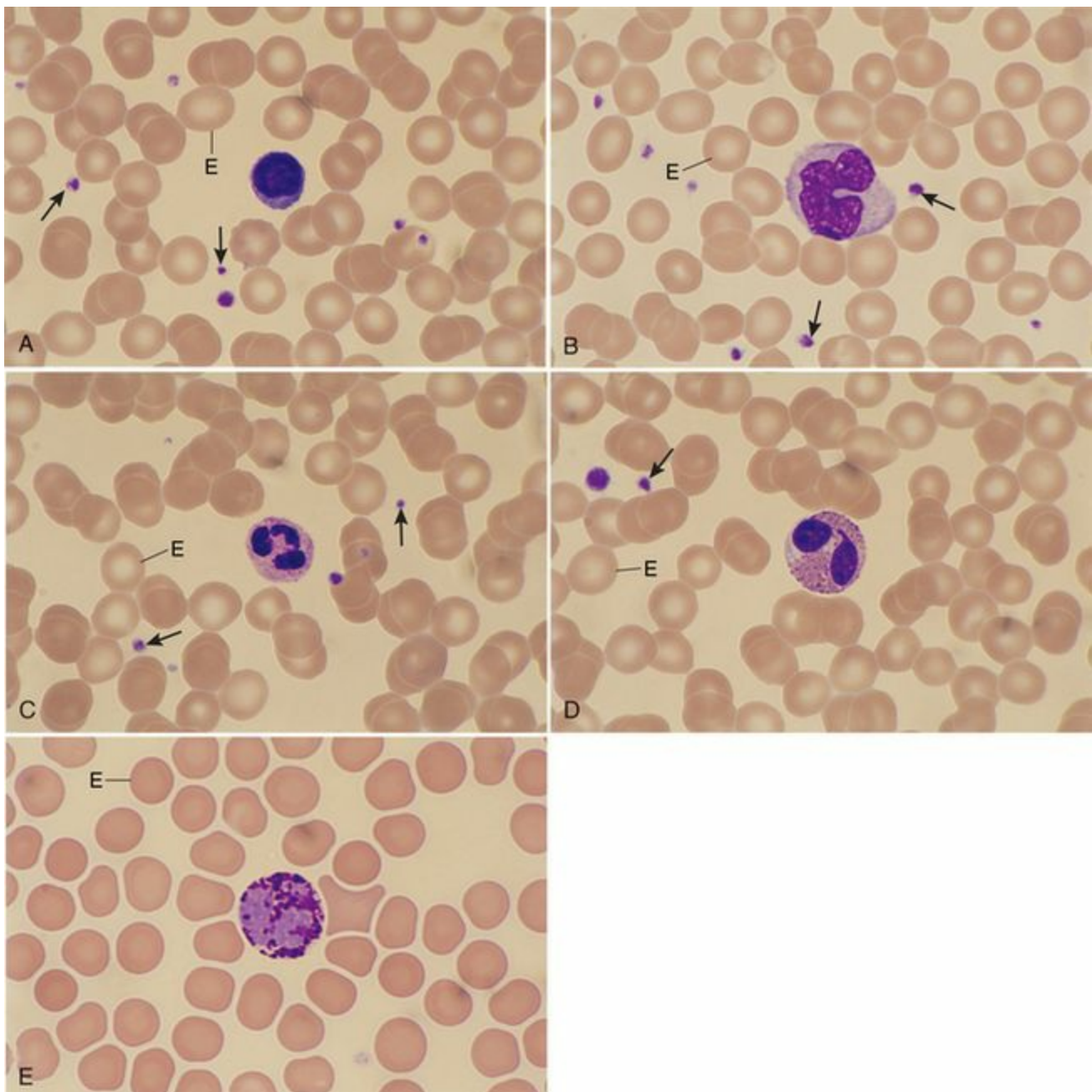


Figura 10-3 Fotomicrografias de células e plaquetas do sangue circulante (1.325×). Cada fotomicrografia nesta série contém eritrócitos (E), plaquetas (*setas*) e um único leucócito. A, Linfócito; B, monócito; C, neutrófilo; D, eosinófilo; E, basófilo.

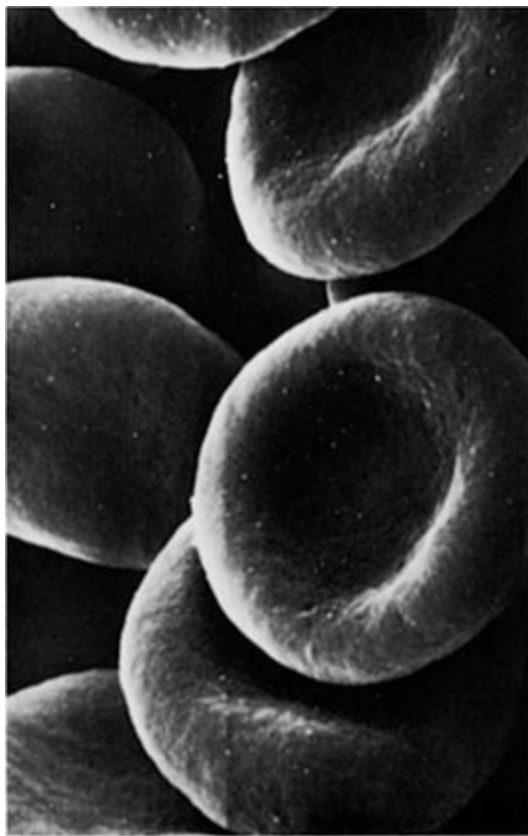


Figura 10-4 Eletromicrografia de varredura de eritrócitos do sangue circulante com seu formato em disco bicôncavo (5.850×).

(De Leeson TS, Leeson CR, Paparo AA: Text/Atlas of Histology. Philadelphia, WB Saunders, 1988.)

Embora os eritrócitos não possuam organelas, eles possuem enzimas solúveis no seu citossol. No interior do eritrócito, a enzima **anidrase carbônica** facilita a formação do ácido carbônico a partir de CO₂ e água. Este ácido dissocia-se para formar bicarbonato (HCO₃⁻) e hidrogênio (H⁺). É como bicarbonato que a maior parte do dióxido de carbono é transportada para os pulmões para ser expelido. A capacidade do bicarbonato em atravessar a membrana plasmática do eritrócito é mediada pela proteína integral da membrana chamada de proteína **banda 3**, um transportador aniônico antiporte que troca o bicarbonato intracelular pelo cloreto extracelular; esta troca é conhecida como **troca pelo cloreto**. Outras enzimas incluem as da via glicolítica (via de Embden-Meyerhoff), assim como enzimas que são responsáveis pelo desvio da pentose monofosfato (*shunt* ou desvio da hexose monofosfato) para a produção do fosfato de nicotinamida adenina dinucleotídeo (NADPH), uma molécula de alta energia e agente redutor. A via glicolítica não necessita da presença de oxigênio, e é o principal método através do qual o eritrócito produz trifosfato de adenosina (ATP), responsável por seu suprimento de energia.

Os homens possuem mais eritrócitos por unidade de volume de sangue do que as mulheres (5,0

$\times 10^6$ versus $4,5 \times 10^6$ por mm^3), e indivíduos de ambos os sexos que vivem em grandes altitudes possuem relativamente mais eritrócitos do que os que vivem em altitudes menores.

Os eritrócitos humanos possuem uma vida média de 120 dias; quando eles atingem essa idade, apresentam em sua superfície um grupo de oligossacarídeos que faz com que estas células sejam reconhecidas por macrófagos no baço, na medula óssea e no fígado, sendo assim destruídas.

Hemoglobina

A hemoglobina é uma grande proteína composta por quatro cadeias polipeptídicas, cada uma delas ligada covalentemente ao grupo heme.

As hemácias contêm em seu interior a hemoglobina, uma grande proteína tetramérica (68.000 Da) composta de quatro cadeias polipeptídicas, sendo que cada uma delas está ligada covalentemente a um radical **heme** contendo ferro; esta molécula está ligada ao interior de uma depressão hidrofóbica, a bolsa do heme, da cadeia de globina, a qual protege o ferro de ser oxidado enquanto permite a sua ligação com o oxigênio. É a hemoglobina que dá a cor amarelo-clara à célula *não-corada*. A fração globina da hemoglobina libera o CO_2 e, em regiões de alta concentração de oxigênio, como no pulmão, o O_2 se liga ao ferro de cada heme. Quando o oxigênio está ligado ao heme, a molécula de hemoglobina está num estado relaxado (Hb R^-), as frações de globina da molécula ficam menos restritas e podem se mover umas em relação às outras, e o O_2 pode ser facilmente liberado. Quando o O_2 é liberado, o seu lugar é ocupado pelo 2,3-difosfoglicerato e a hemoglobina é chamada de desoxiemoglobina ou hemoglobina tensa (Hb T^-). O número de pontes iônicas e de H entre as cadeias de globina na Hb T^- é maior do que na Hb R^- , e o movimento das cadeias de globina umas em relação às outras fica reduzido. Entretanto, nas regiões pobres em oxigênio, como nos tecidos, a hemoglobina libera O_2 e prende CO_2 . Esta propriedade da hemoglobina a torna ideal para o transporte dos gases respiratórios. A hemoglobina que transporta o O_2 é denominada de **oxihemoglobina**, e a hemoglobina que transporta o CO_2 é chamada de **carbaminohemoglobina (ou carbamil-hemoglobina)**. Os tecidos hipóxicos liberam o 2,3-difosfoglicerídeo, um carboidrato que facilita a liberação do oxigênio do eritrócito. A hemoglobina também se liga ao óxido nítrico (NO), uma substância neurotransmissora que causa dilatação dos vasos sanguíneos, permitindo que os eritrócitos liberem mais oxigênio e capturem mais CO_2 nos tecidos do corpo.

Com base na seqüência de aminoácidos, existem quatro cadeias polipeptídicas normais de hemoglobina na espécie humana, denominadas α , β , γ e δ . A principal hemoglobina do feto, a **hemoglobina fetal (HbF)**, constituída de duas cadeias α e duas cadeias γ , é substituída logo após do nascimento pela hemoglobina adulta (HbA). Existem dois tipos de hemoglobinas adultas normais, a HbA_1 ($\alpha_2\beta_2$) e a forma mais rara, a HbA_2 ($\alpha_2\delta_2$). No adulto, aproximadamente 96% da hemoglobina são do tipo HbA_1 , 2% são do tipo HbA_2 e os restantes 2% são do tipo HbF.

Membrana Plasmática do Eritrócito

A membrana plasmática do eritrócito e o citoesqueleto subjacente são altamente deformáveis e podem suportar importantes forças de tração.

CORRELAÇÕES CLÍNICAS

O monóxido de carbono (CO) possui uma afinidade muito maior pela porção heme da hemoglobina quando comparado ao oxigênio, e quando o CO se liga ao ferro do heme, a molécula de hemoglobina se transforma na sua forma Hb R~ e aumenta a afinidade com o oxigênio de uma forma que ele não possa ser liberado para os tecidos mesmo em condições hipóxicas. As pessoas que ficam presas em áreas com pouca ventilação em presença de um veículo a gasolina em funcionamento, ou em um prédio em chamas, sucumbem por envenenamento por CO. Muitas dessas vítimas, quando de pele clara, em vez de cianose (pele com cor branca e azulada) apresentam um aspecto saudável, com pele avermelhada, devido à cor do complexo CO-hemoglobina (**carbonomonoxihemoglobina**).

A membrana plasmática do eritrócito, uma típica bicamada lipídica, é constituída de cerca de 50% de proteínas, 40% de lipídios e 10% de carboidratos. A maioria das proteínas são proteínas transmembranares, principalmente a **glicoforina A** (assim como também de menores quantidades de glicoforinas B, C e D), proteínas que formam canais iônicos (-canais de potássio cálcio-dependentes e $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-adenosina trifosfatase}$), e o transportador aniônico conhecido como **proteína banda 3**, o qual transporta Cl^- e HCO_3^- e que atua também como um sítio de ancoragem para proteínas como a **anquirina**, proteína banda 4.1, hemoglobina e enzimas glicolíticas (Fig. 10-5). Adicionalmente, a membrana do eritrócito também possui as proteínas periféricas banda 4.1, espectrina, anquirina e actina. A **proteína banda 4.1** atua como um sítio de fixação para proteínas tais como a espectrina, proteína banda 3 e glicoforinas. Deste modo, a anquirina e as proteínas banda 3 e banda 4.1 contribuem na ancoragem do citoesqueleto, uma trama hexagonal constituída principalmente de **tetrâmeros de espectrina**, **actina** e **aducina**, à face citoplasmática da membrana plasmática (Cap. 2). Este citoesqueleto submembranar ajuda a manter o formato em disco bicôncavo do eritrócito¹

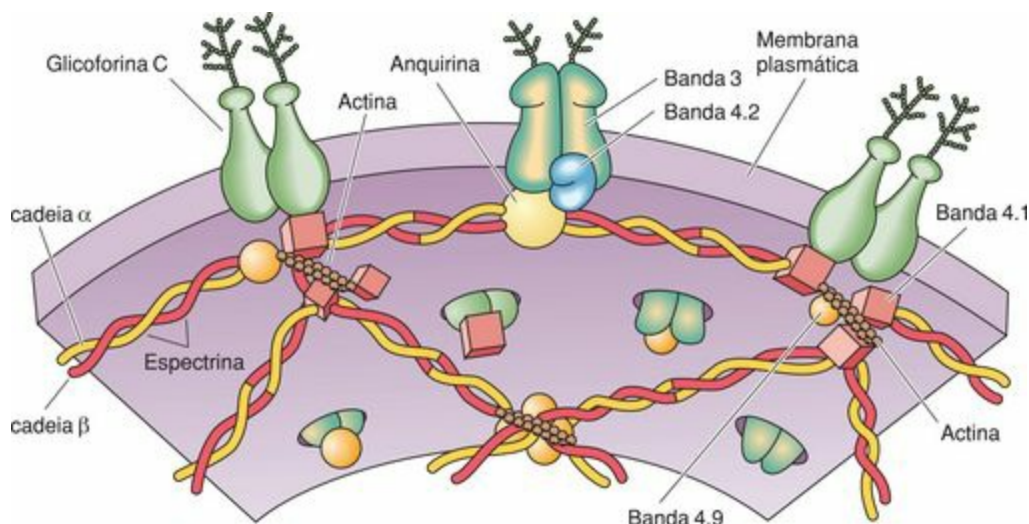


Figura 10-5 O citoesqueleto submembranar e as proteínas integrais da membrana plasmática do

eritrócito. A espectrina forma uma trama hexagonal que se encontra ancorada na membrana plasmática pelas proteínas banda 4.1 e banda 3, assim como pela anquirina.

CORRELAÇÕES CLÍNICAS

Muitas doenças hereditárias resultam de defeitos nos genes que codificam as cadeias polipeptídicas da hemoglobina. As doenças referidas como **talassemia** são caracterizadas pela diminuição da síntese de uma ou mais cadeias de hemoglobina. Na talassemia β , a síntese de cadeias β está prejudicada. Na forma homozigótica dessa doença, que é mais comum nas pessoas descendentes da região do Mediterrâneo, a HbA está ausente e altos níveis de HbF persistem após o nascimento.

A **anemia falciforme** é o resultado de uma mutação pontual num único *locus* da cadeia β (a valina é incorporada na seqüência, em vez do glutamato), formando a hemoglobina anormal HbS. Quando a tensão de oxigênio é reduzida (p. ex., durante um exercício extenuante), a HbS muda sua forma, produzindo eritrócitos de forma anormal (em formato de crescente), que são menos maleáveis, mais frágeis e mais predispostos à hemólise do que as células normais. A anemia falciforme prevalece na população negra, especialmente nas pessoas cujos ancestrais viviam em regiões da África onde a malária é endêmica. Nos Estados Unidos, um em 600 recém-nascidos afro-americanos é acometido por essa doença.

CORRELAÇÕES CLÍNICAS

Defeitos nos componentes do citoesqueleto dos eritrócitos resultam em várias doenças caracterizadas por células de formatos anômalos. A **esferocitose hereditária**, por exemplo, é causada pela síntese de uma espectrina anormal que apresenta uma ligação defeituosa com a proteína banda 4.1. Os eritrócitos das pessoas afetadas com esta doença são mais frágeis e transportam menos oxigênio do que os eritrócitos normais. Além disso, estes esferócitos são preferencialmente destruídos no baço, levando à **anemia**.

A deficiência de glicoforina C é responsável pela formação de **eritrócitos em formato de eclipse (elipsocitose)**, sem que isso implique anemia hemolítica. Estas células são instáveis e frágeis, e menos capazes de deformação que os eritrócitos normais.

A superfície extracelular da membrana plasmática do eritrócito possui cadeias de carboidratos especificamente herdadas que atuam como antígenos e, assim, determinam o grupo sanguíneo de um indivíduo, para fins de transfusão sanguínea. Os mais notáveis destes são os **antígenos A e B**, os quais determinam os quatro grupos sanguíneos principais, A, B, AB e O ([Tabela 10-2](#)). As pessoas que não possuem os antígenos A e B, ou ambos, têm anticorpos contra o antígeno ausente no seu sangue; se elas recebem transfusão de sangue contendo o antígeno que falta, os eritrócitos do doador são atacados pelos anticorpos do soro do receptor e finalmente sofrem lise.

Tabela 10-2 Sistema ABO de Grupos Sangüíneos

Grupo Sangüíneo	Antígenos Presentes	Miscelânea
A	Antígeno A	
B	Antígeno B	
AB	Antígenos A e B	Receptor universal
O	Ausentes tanto o antígeno A quanto o antígeno B	Doador universal

Outro importante grupo sangüíneo é o **fator Rh**, assim denominado porque foi identificado inicialmente em macacos *rhesus*. Este complexo grupo comporta mais de duas dezenas de antígenos, embora alguns sejam relativamente raros. Três dos antígenos Rh (C, D e E) são tão comuns na população humana, de modo que os eritrócitos de 85% dos americanos possuem um destes antígenos na sua superfície, e são conhecidos, por isso, como **Rh-positivos (Rh⁺)**. Os indivíduos que não apresentam esses antígenos são Rh-negativos (Rh⁻).

CORRELAÇÕES CLÍNICAS

Quando uma mulher grávida Rh⁻ dá à luz seu primeiro bebê Rh⁺, uma quantidade suficiente do sangue do bebê entra na circulação materna para induzir a formação de anticorpos anti-Rh. Durante uma gestação seguinte de um feto Rh⁺, esses anticorpos atacam os eritrócitos do feto, causando a **eritroblastose fetal**, uma doença que pode ser fatal para o recém-nascido. São necessárias transfusões pré e pós-natais no feto para prevenir a lesão cerebral e a morte do recém-nascido, a menos que a mãe tenha sido tratada com aglutininas anti-Rh — imunoglobulina Rh₀(D) (RhoGAM) — antes ou logo após o nascimento do primeiro bebê **Rh⁺**.

Leucócitos

Os leucócitos são as células brancas do sangue que são classificadas em duas principais categorias: granulócitos e agranulócitos.

O número de leucócitos é muito menor do que o de eritrócitos; de fato, em um adulto sadio, existem somente entre 6.500 e 10.000 leucócitos por mm^3 de sangue. Diferentemente dos eritrócitos, os leucócitos não têm função no interior da corrente sangüínea, mas a utilizam como um meio de transporte de uma região do corpo para outra. Quando os leucócitos alcançam seu destino, eles abandonam a corrente sangüínea através da migração por entre as células endoteliais dos vasos sangüíneos (**diapedese**), entram nos espaços de tecido conjuntivo e desempenham sua função. No interior da corrente sangüínea, bem como nos esfregaços, os leucócitos são arredondados; no tecido conjuntivo, eles são pleomórficos. Eles geralmente defendem o corpo contra substâncias estranhas.

Os leucócitos são classificados em dois grupos ([Tabela 10-3](#)):

Granulócitos, os quais possuem grânulos específicos em seu citoplasma

Agranulócitos, os quais não possuem grânulos específicos.

[Tabela 10-3](#) Leucócitos

Aspectos	GRANULÓCITOS			AGRANULÓCITOS	
	Neutrófilos	Eosinófilos	Basófilos	Linfócitos	Monócitos
Numero/mm ³ % de leucócitos	3.500-7.000 60-70	150-400 2-4	50-100 < 1	1.500-2.500 20-25	200-800 2-8
Diâmetro (µm) Em cortes Em esfregaços	8-9 9-12	9-11 10-14	7-8 8-10	7-8 8-10	10-12 12-15
Núcleo	Três a quatro lóbulos	Dois lóbulos (em forma de fone de ouvido)	Em forma de S	Arredondado	Em forma de rim
Grânulos específicos	0,1 µm, rosa-claro*	1-1,5 µm, rosa-escuro*	0,5 µm, azul/preto*	Nenhum	Nenhum
Conteúdo dos grânulos específicos	Colagenase do tipo IV, fosfolipase A ₂ , lactoferrina, lisozima, fagocitina, fosfatase alcalina, proteína de ligação à vitamina B ₁₂	Aril sulfatase, histaminase, β-glicuronidase, fosfatase ácida, fosfolipase, proteína básica principal, proteína catiônica eosinofílica, neurotoxina, ribonuclease, catepsina, peroxidase	Histamina, heparina, fator quimiotático para eosinófilos, fator quimiotático para neutrófilos, peroxidase, proteases neutras, sulfato de condroitina	Nenhum	Nenhum
Marcadores de superfície	Receptores Fc, receptor para fator ativador de plaquetas, receptor de leucotrieno B ₄ , molécula de adesão celular	Receptores de IgE, receptor do fator quimiotático para eosinófilos	Receptores de IgE	<i>Células T:</i> receptores de célula T, moléculas CD, receptor de ILs. <i>Células B:</i> imunoglobulinas de superfície tipo 1	MHC (HLA) classe II, receptores Fc
Expectativa de vida	< 1 semana	< 2 semanas	1-2 anos (em murinos)	De alguns meses até vários anos	Alguns dias no sangue, vários meses no tecido conjuntivo
Função	Fagocitose e destruição de bactérias	Fagocitose de complexos antígeno-anticorpo; destruição de parasitas	Semelhante aos mastócitos na mediação de respostas inflamatórias	<i>Células T:</i> resposta imunológica da base celular (mediada por células) <i>Células B:</i> resposta imunológica de base humoral	Diferenciam-se em macrófagos: fagocitose, apresentação de antígenos

*Usando-se colorações do tipo Romanovsky (ou suas modificações).

CD, agrupamento de diferenciação; HLA, antígenos leucocitários humanos; IgE, imunoglobulina E; IL, interleucina.

Tanto os granulócitos quanto os agranulócitos possuem grânulos inespecíficos (azurófilos), agora reconhecidos como **lisossomas**.

Existem três tipos de **granulócitos**, diferenciados de acordo com a cor adquirida por seus grânulos submetidos às colorações do tipo Romanovsky:

Neutrófilos

Eosinófilos

Basófilos.

Existem dois tipos de **agranulócitos**:

Linfócitos

Monócitos.

Neutrófilos

Os neutrófilos compõem a maioria dos leucócitos; eles são fagócitos ativos, destruindo bactérias que invadem os espaços no tecido conjuntivo.

Os **leucócitos polimorfonucleares** (ou **neutrófilos**) são os mais numerosos dos leucócitos, compreendendo de 60% a 70% da população total de leucócitos. Nas distensões (esfregaços) sangüíneas, os neutrófilos têm de 9 a 12 μm de diâmetro e um núcleo multilobulado (Figs. 10-2 e 10-3). Os lóbulos, conectados uns aos outros por delgadas pontes de cromatina, aumentam em número com a maturação da célula. Nas mulheres, o núcleo apresenta um apêndice característico em formato de “baqueta de tambor”, o qual contém o segundo cromossoma X, inativo e condensado. Este lóbulo é chamado de lóbulo acessório e constitui o **corpúsculo de Barr** ou **cromatina sexual**, porém nem sempre encontra-se evidente em todas as células. Os neutrófilos são as primeiras células recrutadas nas infecções bacterianas agudas. A membrana plasmática do neutrófilo possui receptores para componentes do complemento, assim como receptores Fc para IgG.

GRÂNULOS NEUTRÓFILOS

Os neutrófilos possuem grânulos específicos, azurófilos e terciários.

Três tipos de grânulos estão presentes no citoplasma dos neutrófilos:

Grânulos específicos, pequenos ($0,1\ \mu\text{m}$ de diâmetro)

Grânulos azurófilos, maiores ($0,5\ \mu\text{m}$ de diâmetro)

Grânulos terciários.

Os **grânulos específicos** contêm várias enzimas e agentes farmacológicos que ajudam o neutrófilo na realização das suas funções antimicrobianas ([Tabela 10-3](#)). Nas eletromicrografias, estes grânulos aparecem com um formato levemente oblongo ([Fig. 10-6](#)).

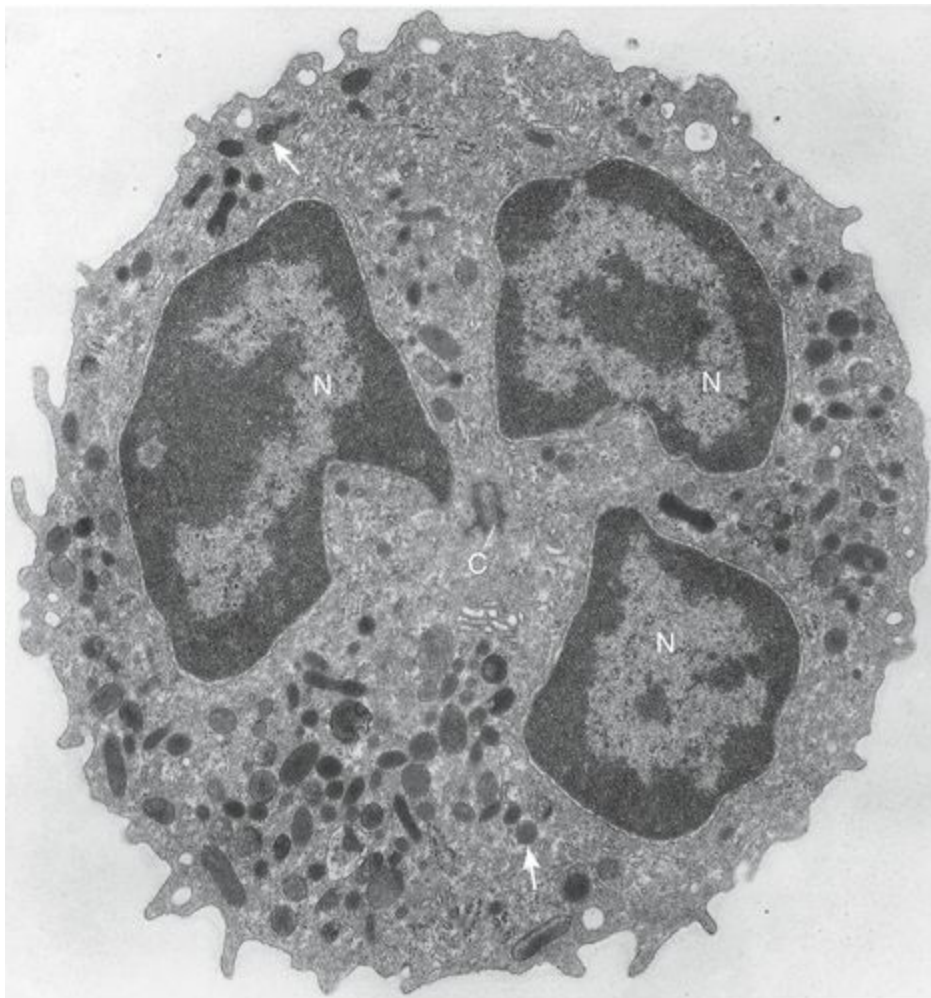


Figura 10-6 Eletromicrografia de um neutrófilo humano. Note os três lóbulos do núcleo (N), a presença de grânulos (setas) distribuídos por todo o citoplasma, e o centríolo localizado centralmente (C). Embora pareçam existir três núcleos distintos nesta imagem, eles são apenas lóbulos do mesmo núcleo e as suas conexões estão localizadas fora deste campo de visão.

(De Zucker-Franklin D, et al [eds] Atlas of Blood Cells, Vol 1. Milan, Edi Ermes, 1981.)

Os **grânulos azurófilos**, como já mencionado, são lisossomas, contendo hidrolases ácidas,

mieloperoxidase, lisozima (um típico agente antibacteriano), proteína bactericida de aumento da permeabilidade (BPI), catepsina G, elastase e collagenases não-específicas.

Os **grânulos terciários** contêm gelatinase e catepsinas, assim como glicoproteínas que se inserem na membrana plasmática.

FUNÇÕES DOS NEUTRÓFILOS

Os neutrófilos fagocitam e destroem as bactérias usando o conteúdo de seus diversos grânulos.

Os neutrófilos interagem com agentes quimiotáticos para migrar para os locais invadidos por microrganismos. Eles realizam isto à medida que atingem vênulas pós-capilares na região de inflamação e aderindo a várias **moléculas de selectina** das células endoteliais destes vasos através da utilização de seus **receptores para selectina**. A interação entre os receptores para selectina dos neutrófilos e as selectinas nas células endoteliais causa um lento rolamento dos neutrófilos sobre o revestimento endotelial. À medida que os neutrófilos se deslocam lentamente durante sua migração, a **interleucina-1 (IL-1)** e o **fator de necrose tumoral (TNF)** induzem as células endoteliais a expressar a molécula de adesão intercelular tipo 1 (**ICAM-1**), à qual **moléculas de integrinas** dos neutrófilos se ligam avidamente.

Quando esta ligação ocorre, os neutrófilos param de migrar e iniciam a sua preparação para a passagem através do endotélio das vênulas pós-capilares de modo a alcançar o compartimento de tecido conjuntivo. Neste local, eles destroem os microrganismos por fagocitose e pela liberação de enzimas hidrolíticas (e **explosão respiratória**²). Além disso, com a produção e liberação de **leucotrienos**, os neutrófilos dão início ao processo inflamatório. A seqüência dos eventos é a seguinte:

A ligação de agentes quimiotáticos para os neutrófilos à membrana plasmática do neutrófilo facilita a liberação do conteúdo dos grânulos terciários na matriz extracelular.

A gelatinase degrada a lâmina basal, facilitando a migração dos neutrófilos. As glicoproteínas que se inserem na membrana plasmática ajudam no processo de fagocitose.

O conteúdo dos grânulos específicos também é liberado na matriz extracelular, onde atacam os microrganismos invasores e ajudam na migração dos neutrófilos.

Os microrganismos, fagocitados pelos neutrófilos, são englobados nos **fagossomas** (Fig. 10-7 A e B). As enzimas e os agentes farmacológicos dos grânulos azurófilos são geralmente liberados no lúmen destes vacúolos intracelulares, onde eles destroem os microrganismos ingeridos. Por causa de suas funções fagocitárias, os neutrófilos são também conhecidos como **micrófagos**, para distingui-los das células fagocitárias maiores, os **macrófagos**.

As bactérias são destruídas não somente pela ação das enzimas, mas também pela formação de compostos reativos a partir do oxigênio (espécies reativas de oxigênio) no interior dos fagossomas dos neutrófilos. Estes são o **superóxido** (O_2^-), formado pela ação da NADPH-oxidase sobre o O_2 durante uma explosão respiratória; o **peróxido de hidrogênio** (H_2O_2), formado pela ação da superóxido dismutase em superóxido; e o **ácido hipocloroso** (HOCl), formado pela interação da mieloperoxidase (MPO) e íons cloreto com peróxido de hidrogênio (Fig. 10.7C e D).

Freqüentemente, o conteúdo dos grânulos azurófilos é liberado na matriz extracelular, causando lesão no tecido, porém usualmente a **catalase** e o **peróxido de glutathione** limitam este dano tecidual

degradando o peróxido de hidrogênio.

Uma vez os neutrófilos tendo cumprido sua função de destruir os microrganismos, eles também morrem, resultando na formação de **pus**, o acúmulo de leucócitos mortos, bactérias e líquido tissular.

Os neutrófilos não apenas destroem bactérias, eles também sintetizam **leucotrienos** a partir do ácido araquidônico presente em suas membranas plasmáticas. Esses leucotrienos recém-formados ajudam na iniciação do processo inflamatório.

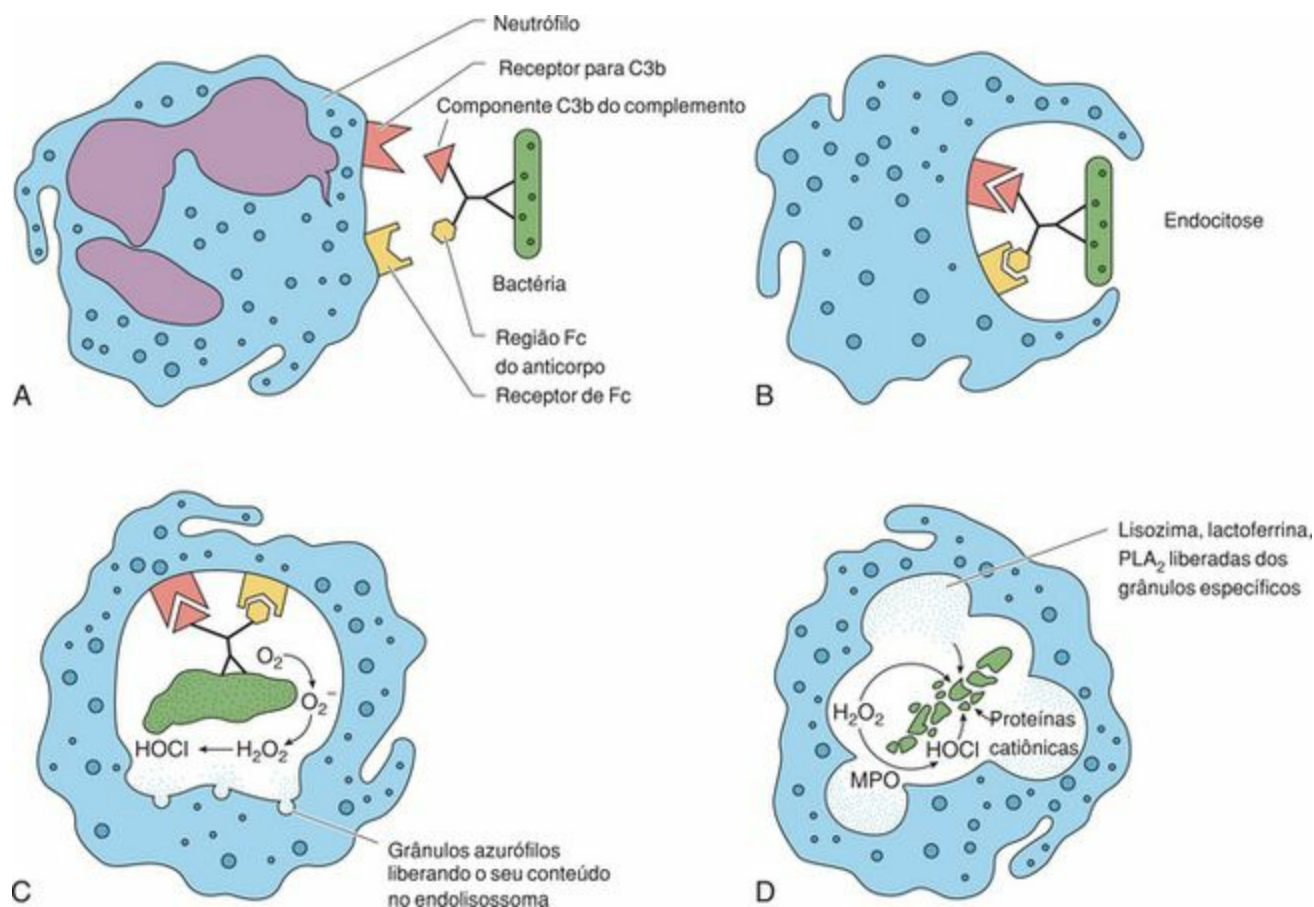


Figura 10-7 Fagocitose e destruição de bactérias por um neutrófilo. Estas ações são dependentes da habilidade dos neutrófilos em reconhecer a bactéria pela presença de complemento e/ou de anticorpos ligados ao microrganismo. H_2O_2 , peróxido de hidrogênio; HOCl, ácido hipocloroso; MPO, mieloperoxidase; O_2^- , superóxido; PLA_2 , fosfolipase A_2 .

CORRELAÇÕES CLÍNICAS

Crianças com **deficiência hereditária de NADPH-oxidase** estão sujeitas a infecções bacterianas persistentes, porque seus neutrófilos não podem realizar uma explosão respiratória em resposta à invasão bacteriana. Seus neutrófilos não podem produzir superóxido, peróxido de hidrogênio, nem ácido hipocloroso durante a fagocitose de bactérias.

Eosinófilos

Os eosinófilos fagocitam complexos antígeno-anticorpo e matam invasores parasitas.

Os eosinófilos constituem menos do que 4% da população total de leucócitos do sangue. Eles são células arredondadas em suspensão e nos esfregaços, mas podem ser pleomórficos durante a sua migração pelo tecido conjuntivo. A sua membrana plasmática possui receptores para imunoglobulina G (IgG), IgE e componentes do complemento. Os eosinófilos possuem 10 a 14 μm de diâmetro (nos esfregaços sangüíneos) e um núcleo bilobulado, em formato de fone de ouvido, no qual os dois lóbulos estão conectados por uma fina ponte de cromatina e pelo envoltório nuclear circundante (Figs. 10-2 e 10-3). As eletromicrografias mostram um pequeno aparelho de Golgi centralmente localizado, uma pequena quantidade de retículo endoplasmático granular (REG) e apenas algumas mitocôndrias, geralmente nas proximidades dos centríolos associados ao centro celular. Eosinófilos são produzidos na medula óssea, e é a **interleucina-5 (IL-5)** que causa a proliferação dos seus precursores e a sua diferenciação em células maduras.

GRÂNULOS EOSINÓFILOS

Os grânulos específicos dos eosinófilos possuem um *externum* e um *internum*.

Os eosinófilos possuem grânulos específicos e grânulos azurófilos. Os grânulos específicos são de formato arredondado a elíptico ($1,0$ a $1,5\ \mu\text{m}$ de comprimento e $< 1,0\ \mu\text{m}$ de largura) e se coram intensamente em tonalidade rosa com as colorações de Giemsa e de Wright. As eletromicrografias mostram que os grânulos específicos possuem uma estrutura central elétron-densa, semelhante a um cristal, o ***internum***, rodeado por um *externum* menos elétron-denso (Fig. 10-8). O *internum* é constituído por várias proteínas, tais como a **proteína básica principal**, a **proteína catiônica eosinofílica** e a **neurotoxina derivada do eosinófilo**, sendo que as duas primeiras são agentes altamente eficientes no combate a parasitas. O *externum* também contém enzimas, as quais estão listadas na Tabela 10-3.

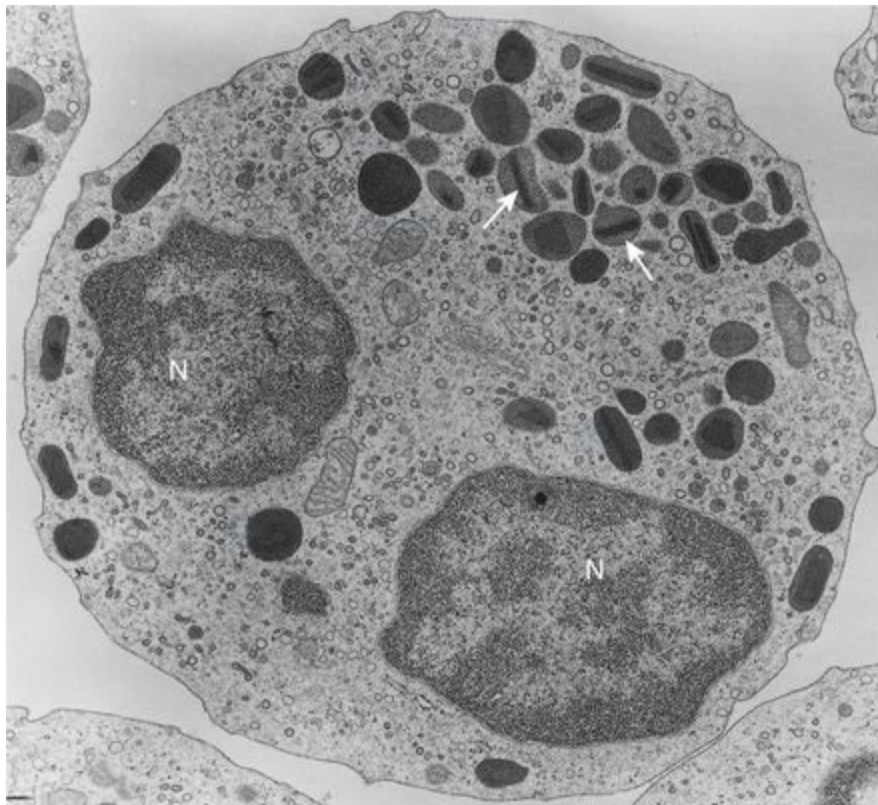


Figura 10-8 Eletromicrografia de um eosinófilo humano. Note o *internum* elétron-denso (*setas*) dos grânulos eosinófilos e os dois lóbulos do núcleo (N).

(De Zucker-Franklin D: *Eosinophil function and disorders*. *Adv Intern Med* 19:1-25, 1974.)

Os grânulos azurófilos inespecíficos são lisossomas ($0,5\ \mu\text{m}$ de diâmetro) que contêm enzimas hidrolíticas semelhantes às encontradas nos neutrófilos. Estas atuam tanto na destruição de parasitas quanto na hidrólise de complexos antígeno-anticorpo internalizados pelos eosinófilos.

FUNÇÕES DOS EOSINÓFILOS

Os eosinófilos ajudam a eliminar os complexos antígeno-anticorpo e a destruir vermes parasitas.

Os eosinófilos estão associados às seguintes funções:

A ligação de histamina, leucotrienos e do fator quimiotático para eosinófilos (liberado por mastócitos, basófilos e neutrófilos) aos receptores da membrana plasmática dos eosinófilos resulta na migração dos eosinófilos para o sítio da reação alérgica, reação inflamatória ou de invasão de vermes parasitas

A degranulação da proteína básica principal ou da proteína catiônica eosinofílica na superfície de vermes parasitas, matando-os pela formação de poros em suas cutículas (revestimento externo), facilita assim o acesso de agentes tais como **superóxidos** e **peróxido de hidrogênio** até o parasita

A liberação de substâncias que inativam os iniciadores farmacológicos da resposta inflamatória, como a **histamina** e o **leucotrieno C**

O englobamento de complexos antígeno-anticorpo, os quais são conduzidos ao compartimento **endossômico** para a degradação final.

CORRELAÇÕES CLÍNICAS

As células do tecido conjuntivo na vizinhança de complexos antígeno-anticorpo liberam os agentes farmacológicos histamina e interleucina-5 (IL-5), causando o aumento na formação e liberação de eosinófilos da medula óssea. Em contraste, a elevação dos níveis sanguíneos de corticosteróides diminui o número de eosinófilos na circulação.

Basófilos

Os basófilos são semelhantes aos mastócitos nas funções, embora possuam origem diferente.

Os basófilos constituem menos de 1% do total da população de leucócitos. Eles são células arredondadas quando em suspensão, mas podem ser pleomórficas durante a migração pelo tecido conjuntivo. Os basófilos possuem de 8 a 10 µm de diâmetro (nos esfregaços sanguíneos) e um núcleo em formato de S, o qual está freqüentemente mascarado pelos grânulos específicos presentes no citoplasma (Figs. 10-2 e 10-3). Nas eletromicrografias, o pequeno aparelho de Golgi, poucas mitocôndrias, REG bem desenvolvido e ocasionais depósitos de glicogênio estão claramente evidentes. Os basófilos possuem vários receptores de superfície na sua membrana plasmática, incluindo **receptores para imunoglobulinas E (IgE) (receptores FcεRI)**.

GRÂNULOS BASÓFILOS

Os basófilos possuem grânulos específicos e grânulos azurófilos.

Os grânulos específicos dos basófilos se coram em uma tonalidade que varia do azul-escuro ao preto com as colorações de Giemsa e Wright. Eles possuem aproximadamente 0,5 μm de diâmetro e freqüentemente estão pressionados contra a periferia da célula, criando o característico perímetro “rugoso” do basófilo, conforme visto à microscopia óptica. Os grânulos contêm heparina, histamina, fator quimiotático para eosinófilos, fator quimiotático para neutrófilos, proteases neutras, condroitino-sulfato e peroxidase ([Tabela 10-3](#)). Os **grânulos azurófilos** são lisossomas que contêm enzimas similares àquelas dos neutrófilos.

FUNÇÕES DOS BASÓFILOS

Os basófilos atuam como iniciadores do processo inflamatório.

Em resposta à presença de alguns antígenos em certos indivíduos, os plasmócitos produzem uma classe particular de imunoglobulina, a IgE. As porções Fc das moléculas de IgE ficam aderidas aos receptores **FcεRI** dos basófilos e dos mastócitos sem nenhum efeito aparente. Entretanto, numa próxima vez em que os mesmos antígenos penetrarem no corpo, eles se ligam às moléculas de IgE presas à superfície dessas células. Embora mastócitos e basófilos pareçam ter funções semelhantes, eles são células diferentes e têm origens diferentes.

Embora a seguinte sequência de eventos ocorra tanto em mastócitos quanto em basófilos, o basófilo é usado aqui com propósitos descritivos:

A ligação de antígenos às moléculas de IgE na superfície de um basófilo faz com que a célula libere o conteúdo de seus grânulos específicos na matar extracelular.

Além disso, a enzima **fosfolipase A** origina resíduos de ácido araquidônico a partir da membrana plasmática, os quais em seguida entram na via da ciclooxygenase ou na via da lipoxigenase para produzir fatores químicos que medeiam a resposta inflamatória. Estes fatores são o fator ativador de plaquetas, o leucotrieno B₄, a prostaglandina D₂, o tromboxano A₂, o leucotrieno C₄, o leucotrieno D₄, o leucotrieno E₄ (anteriormente chamado de "substância de reação lenta de anafilaxia" ou SRS-A), adenosina, bradicinina, superóxido, TNF-α, IL-4, IL-5, IL-6 e o fator estimulador de colônias de granulócitos e monócitos/macrófagos (CSF-GM).

A liberação de histamina causa vasodilatação, contração da musculatura lisa (na árvore bronquial), e aumento da permeabilidade dos vasos sanguíneos.

Os leucotrienos possuem efeitos semelhantes, mas estas ações são mais lentas e mais persistentes do que as associadas à histamina. Além disso, os leucotrienos ativam os leucócitos, fazendo com que estas células migrem para o local da agressão antigênica.

CORRELAÇÕES CLÍNICAS

Em certas pessoas hiperalérgicas, uma segunda exposição ao mesmo alérgeno pode resultar em uma resposta generalizada intensa. Um grande número de basófilos (e mastócitos) sofre degranulação, resultando numa vasodilatação generalizada e extensa redução no volume de sangue (devido ao aumento da permeabilidade vascular). Assim, a pessoa entra em choque circulatório. A musculatura lisa da árvore bronquial se contrai, causando insuficiência respiratória. O efeito combinado é uma condição conhecida como **choque anafilático**, que pode levar à morte.

Monócitos

Os monócitos, as maiores células do sangue circulante, penetram no tecido conjuntivo, onde eles se diferenciam e são conhecidos como macrófagos.

Os monócitos são as maiores células circulantes do sangue (12 a 15 μm de diâmetro nos esfregaços sangüíneos), e constituem de 3% a 8% da população dos leucócitos. Eles possuem um grande núcleo excêntrico, em formato de rim, o qual freqüentemente tem uma aparência “espumosa”, semelhante a “bolhas de sabão”, e cujas extensões semelhantes a lóbulos parecem sobrepor-se umas às outras. A cromatina é grosseira, porém não excessivamente densa, e normalmente dois nucléolos típicos estão presentes, embora eles não estejam sempre evidentes nos esfregaços. O citoplasma cora-se em azul-acinzentado e possui numerosos grânulos azurófilos (lisossomas) e ocasionais espaços semelhantes a vacúolos (Figs. 10-2 e 10-3).

As eletromicrografias mostram tanto heterocromatina como eucromatina no núcleo, além dos dois nucléolos. O aparelho de Golgi está geralmente próximo à endentação do núcleo em formato de rim. O citoplasma contém depósitos de grânulos de glicogênio, pequena quantidade de REG, algumas mitocôndrias, ribossomas livres e numerosos lisossomas. A periferia da célula apresenta microtúbulos, microfilamentos, vesículas de pinocitose e filopódios.

Os monócitos permanecem na circulação apenas por alguns poucos dias; logo eles migram através do endotélio de vênulas e capilares para o tecido conjuntivo, onde se diferenciam em **macrófagos**. Os macrófagos são discutidos mais detalhadamente no [Capítulo 12](#); segue-se aqui uma introdução a suas propriedades e funções.

FUNÇÕES DOS MACRÓFAGOS

Os macrófagos fagocitam partículas estranhas e indesejáveis, produzem citocinas que são necessárias nas respostas inflamatórias e imunológicas, e apresentam epítopos aos linfócitos T.

Os macrófagos são fagócitos ávidos e, como membros do **sistema mononuclear fagocitário**, eles fagocitam e destroem células mortas (tais como eritrócitos senescentes), bem como antígenos e partículas estranhas (como bactérias). A destruição ocorre no interior de fagossomas, tanto pela digestão enzimática quanto pela formação de superóxido, peróxido de hidrogênio e ácido hipocloroso.

Os macrófagos produzem citocinas que ativam a resposta inflamatória bem como a proliferação e a maturação de outras células.

Certos macrófagos, conhecidos como **células apresentadoras de antígenos**, fagocitam antígenos e apresentam suas porções mais antigênicas, os **epitopos**, em conjunto com proteínas integrais caracterizadas como **antígenos leucocitários humanos classe II (HLA da classe II, também conhecidos como antígenos do complexo principal de histocompatibilidade [MHC da classe II])**, para as células imunocompetentes.

Em resposta a grandes substâncias particuladas estranhas, os macrófagos se fundem uns com os outros, formando as **células gigantes de corpo estranho**, que são grandes o bastante para fagocitarem a partícula estranha.

Linfócitos

Os linfócitos são agranulócitos e formam a segunda maior população de leucócitos do sangue.

Os linfócitos compreendem de 20% a 25% da população de leucócitos circulantes. Eles são células arredondadas nos esfregaços sangüíneos, mas podem ser pleomórficos quando migram pelo tecido conjuntivo. Os linfócitos são um pouco maiores do que os eritrócitos, com 8 a 10 μm de diâmetro (nos esfregaços), e possuem um núcleo arredondado, discretamente endentado, que ocupa quase toda a célula. O núcleo é denso, com muita heterocromatina, e de localização excêntrica. O citoplasma situado perifericamente cora-se em azul-claro e contém poucos grânulos azurófilos. Com base no seu tamanho, os linfócitos podem ser descritos como pequenos (8 a 10 μm de diâmetro), médios (12 a 15 μm de diâmetro) ou grandes (15 a 18 μm), embora os dois últimos sejam muito menos numerosos (Figs. 10-2 e 10-3).

Eletromicrografias dos linfócitos mostram uma escassa quantidade de citoplasma periférico contendo poucas mitocôndrias, um pequeno aparelho de Golgi e REG pouco desenvolvido. Além disso, são também evidentes um pequeno número de lisossomas, representando os grânulos azurófilos de 0,5 μm de diâmetro, e um abundante suprimento de ribossomas (Fig. 10-9).

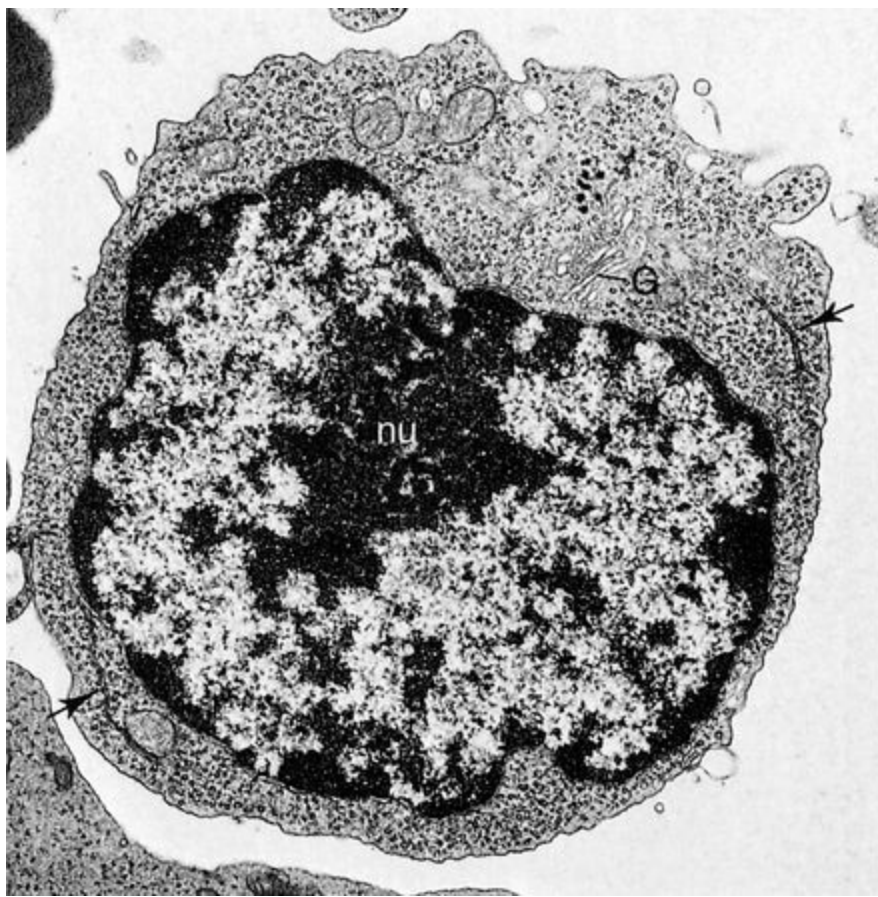


Figura 10-9 Eletromicrografia de um linfócito (14.173 \times). As setas apontam para o retículo endoplasmático granular. G, aparelho de Golgi; nu, núcleo.

(De Hopkins CR: Structure and Function of Cells. Philadelphia, WB Saunders, 1978.)

Os linfócitos são discutidos mais detalhadamente no [Capítulo 12](#); segue-se aqui uma introdução às suas propriedades e funções.

Os linfócitos são subdivididos em **três categorias funcionais**:

Linfócitos B (células B)

Linfócitos T (células T)

Células nulas.

Embora sejam morfologicamente indistinguíveis uns dos outros, eles podem ser identificados através de técnicas imunocitoquímicas devido às diferenças nos seus marcadores de superfície ([Tabela 10-3](#)). Aproximadamente 80% dos linfócitos circulantes são células T, cerca de 15% são células B, e o restante é representado por células nulas. Sua expectativa de vida também é muito diferente: algumas células T podem viver por anos, enquanto algumas células B morrem em poucos meses.

FUNÇÕES DAS CÉLULAS B E T

Em geral, as células B são responsáveis pela resposta imunológica de base humoral, enquanto as células T medeiam a resposta imunológica de base celular.

Os linfócitos não desempenham suas funções na corrente sanguínea, mas sim no tecido conjuntivo, onde estas células são responsáveis pelo funcionamento do sistema imunológico. Para serem imunologicamente competentes, eles migram para compartimentos específicos do corpo, onde amadurecem e expressam marcadores e receptores específicos de superfície. As células B entram em regiões ainda não identificadas da **medula óssea**, enquanto as células T migram para o córtex do **timo**. Uma vez tendo-se tornado imunologicamente competentes, elas deixam os seus respectivos locais de maturação, entram no sistema linfóide e sofrem mitoses, formando **clones** de células idênticas. Todos os membros de um clone em particular podem reconhecer e responder a um mesmo antígeno.

Após o estímulo por um antígeno-específico, tanto as células B quanto as células T proliferam e se diferenciam em duas subpopulações:

As **células de memória**, que não participam da resposta imunológica mas permanecem como parte do clone com uma “memória imunológica”, prontas para sofrer divisão celular e montar uma resposta contra uma exposição subsequente de um antígeno em particular ou uma substância estranha.

As **células efetoras**, que podem ser classificadas como células B e células T (e os seus subtipos).

As células efetoras são linfócitos imunocompetentes que podem realizar as funções imunológicas dos linfócitos, ou seja, eliminar os antígenos. As células B são responsáveis pela **resposta imunológica de base humoral** do sistema imunológico, ou seja, elas se diferenciam em **plasmócitos**, os quais produzem **anticorpos** contra os **antígenos**. As células T são responsáveis pela **resposta imunológica de base celular**. Algumas células T se diferenciam em **células T citotóxicas** (CTLs; células *T killer*), as quais entram em contato físico e eliminam **células estranhas** ou **alteradas por vírus**. Além disso, certas células T são responsáveis pela iniciação e desenvolvimento (**células T helper** ou **auxiliares**) ou pela supressão (**células T reguladoras**, inicialmente chamadas de células T supressoras) da maior partes das respostas imunológicas humoral ou mediada pelas células. Elas realizam isto através da liberação de moléculas sinalizadoras conhecidas como **citocinas** (**linfocinas**), que induzem respostas específicas de outras células do sistema imunológico ([Cap. 12](#)).

FUNÇÕES DAS CÉLULAS NULAS

As células nulas compreendem duas populações distintas:

Células-tronco circulantes, que dão origem a todos os elementos figurados do sangue

Células *natural killer* (NK), as quais podem matar algumas células estranhas ou alteradas por vírus sem a influência do timo ou de células T.

Plaquetas

As plaquetas (ou tromboplastídeos) são pequenos fragmentos celulares anucleados, em formato de disco, derivados de megacariócitos na medula óssea.

As plaquetas possuem um diâmetro de 2 a 4 μm nos esfregaços de sangue (Figs. 10-2 e 10-3). Nas fotomicrografias, elas apresentam uma região periférica clara, o **hialômero**, e uma região central mais escura, o **granulômero**. A membrana plasmática da plaqueta possui numerosas moléculas receptoras, bem como um glicocálix relativamente espesso (15 a 20 nm). Existem entre 250.000 e 400.000 plaquetas por mm^3 de sangue, cada uma com uma sobrevida de menos de 14 dias.

Grânulos e Túbulos das Plaquetas

As plaquetas possuem três tipos de grânulos (alfa, delta e lambda), assim como dois sistemas de túbulos (túbulos densos e túbulos de conexão com a superfície).

As eletromicrografias das plaquetas mostram de 10 a 15 microtúbulos arranjados paralelamente uns aos outros, formando um anel no interior do hialômero. Os microtúbulos auxiliam as plaquetas na manutenção de seu formato discóide. Associados a este feixe periférico de microtúbulos, existem monômeros de actina e miosina, que podem se estruturar rapidamente para formar um complexo contrátil. Além disso, estão presentes dois sistemas tubulares no hialômero, o **sistema aberto para a superfície (de conexão)** e o **sistema tubular denso** (Figs. 10-10 e 10-11). O sistema aberto para a superfície é formado por canais enovelados e emaranhados, formando um complexo labirinto no interior da plaqueta. Como este sistema se comunica com o exterior, a face luminal deste sistema encontra-se em continuação com a superfície externa da plaqueta, dessa maneira aumentando a área de superfície por um fator de sete ou oito.

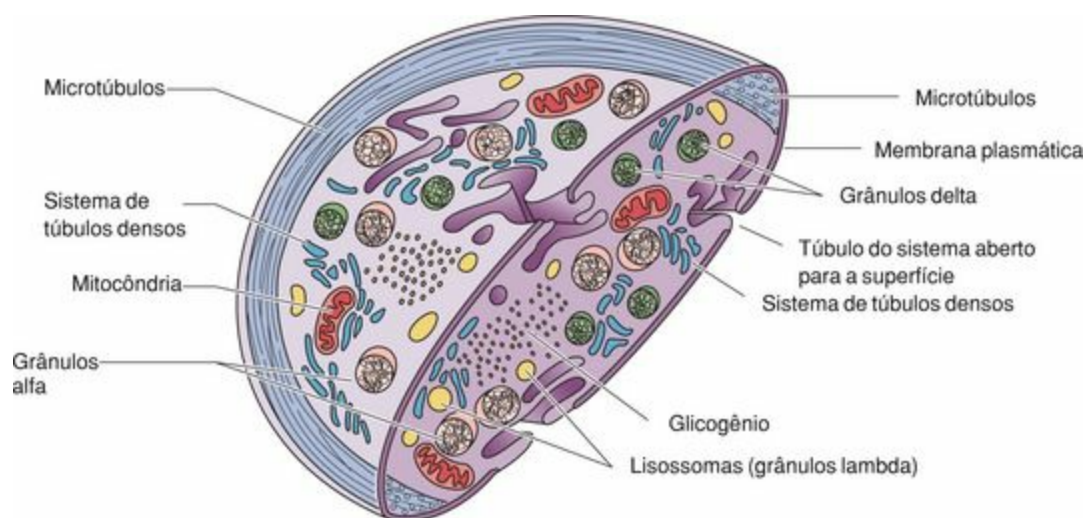


Figura 10-10 Ultra-estrutura da plaqueta. Note que a periferia é ocupada por um feixe marginal de microtúbulos que envolvem o citoplasma interno da plaqueta e mantêm a forma discóide desta estrutura.



Figura 10-11 Eletromicrografia de uma plaqueta e de dois eritrócitos em um capilar da mucosa gástrica (22.100×). Th, plaqueta; Bm, lâmina basal; Er, eritrócito; Fe, fenestra; Go, aparelho de Golgi; Mi, mitocôndria; Nu, núcleo da célula endotelial do capilar; Pi, vesículas de pinocitose.

(De Rhodin JAG: An Atlas of Ultrastructure. Philadelphia, WB Saunders, 1963.)

A ultra-estrutura do granulômero evidencia a presença de um pequeno número de mitocôndrias, depósitos de glicogênio, peroxissomas, e três tipos de grânulos: **grânulos alfa (grânulos α)**, **grânulos delta (grânulos δ)** e **grânulos lambda (grânulos λ)** (lisossomas). Os túbulos e grânulos, bem como seus conteúdos e funções, estão listados na [Tabela 10-4](#). O granulômero também abriga um sistema de enzimas que permite que as plaquetas catabolizem o glicogênio, consumam o oxigênio e gerem o ATP.

Tabela 10-4 Túbulos e Grânulos das Plaquetas

Estrutura (Tamanho)	Localização	Conteúdo	Função
Sistema de túbulos em conexão com a superfície	Hialômero		Facilita a rápida captação e liberação de moléculas das plaquetas ativadas
Sistema de túbulos densos	Hialômero		Provável sequestrador de íons cálcio para prevenir a “viscosidade” das plaquetas
Grânulos α (300-500 nm)	Granulômero	Fibrinogênio, fator de crescimento derivado de plaquetas, tromboplastina plaquetária, trombospondina, fatores de coagulação	Os fatores contidos facilitam o reparo tecidual, a agregação plaquetária e a coagulação do sangue
Grânulos δ (corpos densos) (250-300 nm)	Granulômero	Cálcio, ADP, ATP, serotonina, histamina, pirofosfatase	Os fatores contidos facilitam a agregação e adesão das plaquetas e a vasoconstrição
Grânulos λ (lisossomas) (200-250 nm)	Granulômero	Enzimas hidrolíticas	As enzimas ajudam na reabsorção do coágulo

ADP, difosfato de adenosina; ATP, trifosfato de adenosina.

Funções das Plaquetas

As plaquetas atuam limitando a hemorragia no revestimento endotelial dos vasos sanguíneos em caso de lesão.

Se o revestimento endotelial de um vaso sanguíneo se rompe e as plaquetas entram em contato com o colágeno subendotelial, elas se tornam **ativadas**, liberam o conteúdo de seus grânulos, aderem à região lesada da parede do vaso (**adesão plaquetária**), e aderem umas às outras (**agregação plaquetária**). Interações entre fatores tissulares, fatores presentes no plasma e fatores derivados das plaquetas formam um coágulo sanguíneo (Figs. 10-12 e 10-13). Embora o mecanismo de agregação, adesão e coagulação sanguínea esteja além do objetivo da histologia, seguem-se algumas de suas principais características:

Normalmente o endotélio intacto produz **prostaciclina** e **óxido nítrico (NO)**, os quais inibem a agregação plaquetária. Ele também bloqueia a coagulação graças à presença da **trombomodulina** e da **molécula semelhante à heparina** na membrana plasmática luminal de suas células endoteliais. Estas duas moléculas associadas à membrana inativam fatores específicos de coagulação.

Células endoteliais lesadas cessam a produção e a expressão dos inibidores da coagulação e de agregação plaquetária e liberam o **fator de von Willebrand** e a **tromboplastina tecidual**. Estas células também liberam **endotelina**, um potente vasoconstritor que reduz a perda sanguínea.

As plaquetas aderem avidamente ao colágeno subendotelial, especialmente na presença do fator de von Willebrand, liberam o conteúdo de seus grânulos, e aderem umas às outras. Estes três eventos são, coletivamente, chamados de **ativação plaquetária**.

A liberação de alguns dos componentes granulares, especialmente o **difosfato de adenosina (ADP)** e

a **trombospondina**, aumenta a aderência das plaquetas, tornando-as “pegajosas” e fazendo com que as plaquetas em circulação se adiram às plaquetas já ligadas ao colágeno e sofram degranulação.

O ácido araquidônico, formado na membrana plasmática das plaquetas ativadas, é convertido em **tromboxano A₂**, um potente vasoconstritor e ativador plaquetário.

As plaquetas agregadas agem como um tampão, bloqueando a hemorragia. Além disso, elas expressam o **fator plaquetário 3** nas suas membranas plasmáticas, proporcionando a superfície fosfolipídica necessária para a organização adequada de fatores de coagulação (especialmente da **trombina**).

Como parte da complexa cascata de reações envolvendo os vários **fatores de coagulação**, a tromboplastina tecidual e a tromboplastina plaquetária agem sobre a **protrombina** circulante, convertendo-a em **trombina**. A trombina é uma enzima que facilita a agregação plaquetária. Em presença de cálcio (Ca²⁺), ela também converte o **fibrinogênio** em **fibrina**.

Os monômeros de fibrina assim produzidos se polimerizam e formam um **retículo de coagulação**, promovendo a agregação de mais plaquetas, eritrócitos e leucócitos em um **coágulo de sangue** (ou **trombo**) estável e gelatinoso. Os eritrócitos facilitam a ativação das plaquetas, enquanto os neutrófilos e as células endoteliais limitam tanto a ativação das plaquetas quanto o tamanho do trombo.

Aproximadamente 1 hora após a formação do coágulo, os monômeros de actina e miosina formam filamentos delgados e espessos, os quais interagem utilizando ATP como fonte de energia. Como resultado, o coágulo se contrai até quase a metade de seu tamanho, levando à aproximação das bordas cortadas do vaso lesado, minimizando assim a perda de sangue.

Quando o vaso é reparado, as células endoteliais liberam **ativadores do plasminogênio**, os quais convertem o plasminogênio circulante em **plasmina**, a enzima que inicia a lise do trombo. As enzimas hidrolíticas dos grânulos λ participam deste processo.

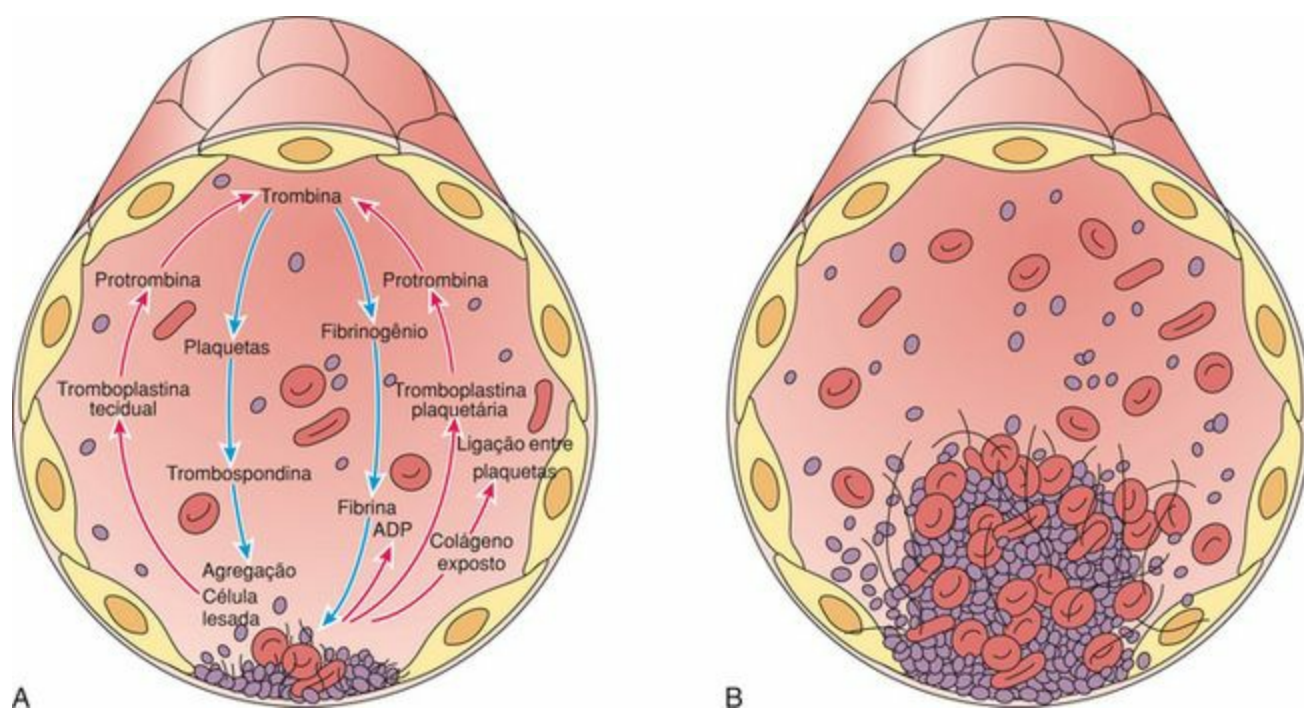


Figura 10-12 Formação do coágulo. A, A lesão do revestimento endotelial causa a liberação de vários fatores da coagulação e inibe a liberação dos inibidores da coagulação. B, O aumento do tamanho do coágulo bloqueia o local da lesão na parede do vaso e interrompe a perda de sangue.

(Modificado de Fawcett DW: Bloom and Fawcett's A Textbook of Histology, 12th ed. New York. Chapman and Hall, 1994.)

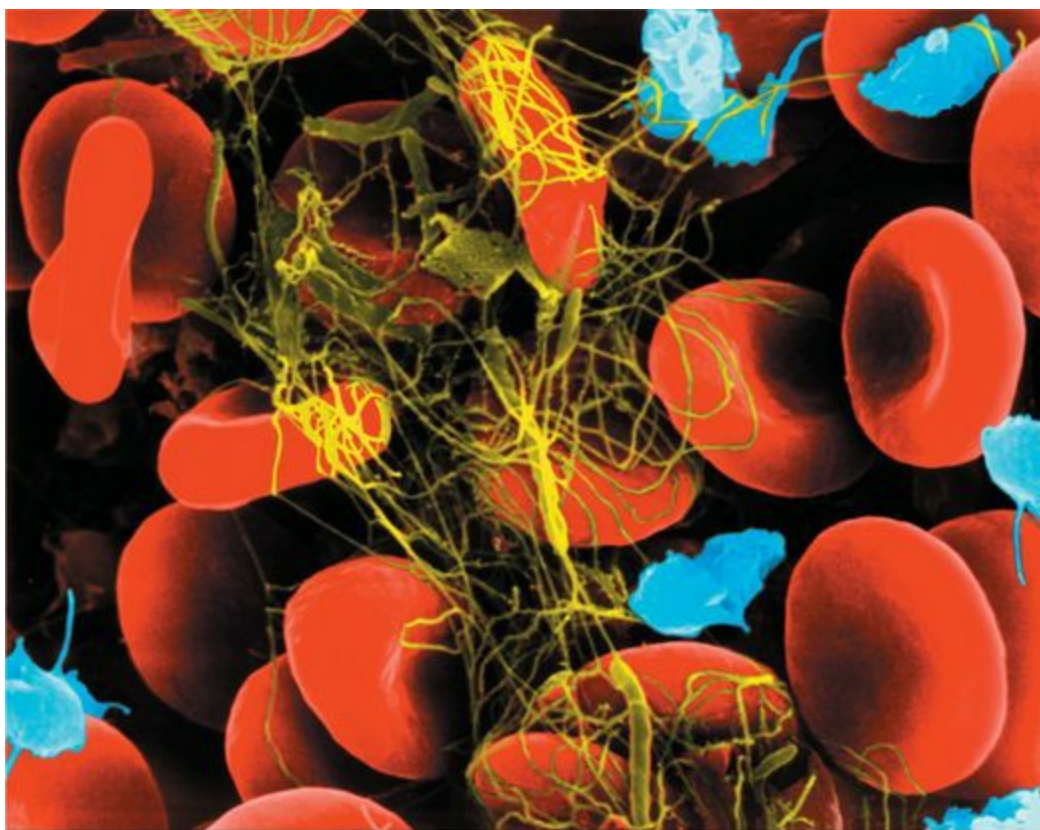


Figura 10-13 Esta vista em grande aumento de um coágulo em formação no sangue humano mostra perfeitamente como os diferentes componentes do sangue estão condensados no plasma. (A eletromicrografia de varredura foi colorida artificialmente para enfatizar as diferentes estruturas.) Os eritrócitos estão aprisionados em meio à rede de fibrina (*em amarelo*) que forma a malha do coágulo. As plaquetas (*em azul*), as quais iniciaram a coagulação, são fragmentos de células maiores (megacariócitos).

(© 2000, por Dennis Kunkel, Ph.D.)

MEDULA ÓSSEA

A medula óssea, um tecido conjuntivo vascularizado e de consistência gelatinosa localizado no interior das cavidades medulares dos ossos, é ricamente preenchida com células que são responsáveis pela hemopoese.

A cavidade medular dos ossos longos e os interstícios entre as trabéculas das áreas de tecido ósseo esponjoso abrigam o tecido celularizado, macio, gelatinoso e altamente vascularizado conhecido como medula. A medula óssea está separada do tecido ósseo pelo endóstio (composto por células osteoprogenitoras, osteoblastos e ocasionais osteoclastos). A medula óssea constitui cerca de 5% do peso corporal total. Ela é responsável pela formação das células sanguíneas (**hemopoese**) e por sua liberação no sistema circulatório, realizando esta função desde o quinto mês de vida pré-natal até quando a pessoa morre. A medula óssea também proporciona um microambiente para grande parte do processo de maturação de linfócitos B e para maturação inicial dos linfócitos T.

A medula de um recém-nascido é chamada de **medula vermelha** devido ao grande número de eritrócitos que estão sendo produzidos ali. Aos 20 anos de idade, entretanto, as diáfises dos ossos longos contêm apenas a **medula amarela**, devido ao acúmulo de grande quantidade de tecido adiposo e à ausência de hemopoiese na diáfise destes ossos.

O suprimento vascular da medula óssea é derivado das artérias nutridoras que penetram na diáfise através dos forames nutritivos, túneis que partem da superfície externa do osso até a cavidade medular. Essas artérias entram na cavidade medular e originam numerosos pequenos vasos localizados na periferia que se dão origem a numerosos ramos tanto em direção central — para a medula — quanto em direção periférica — para o osso cortical. Os vasos que entram no osso cortical são distribuídos através dos canais de Havers e de Volkmann para nutrir o tecido ósseo compacto.

Os ramos dirigidos centralmente enviam o sangue para a extensa rede de grandes **sinusóides** (45 a 80 μm de diâmetro). Os sinusóides drenam para uma **veia central longitudinal**, a qual é drenada por veias que deixam o osso através do forame nutritivo.

É interessante notar que as veias são *menores* que as artérias, estabelecendo deste modo alta pressão hidrostática nos sinusóides, prevenindo assim o seu colapso. As veias, as artérias e os sinusóides formam o **compartimento vascular**, e o espaço entre eles é preenchido com **ilhotas de células hemopoiéticas**, de conformação pleomórfica, que se mesclam umas com as outras, formando o **compartimento hemopoiético** (Fig. 10-14).

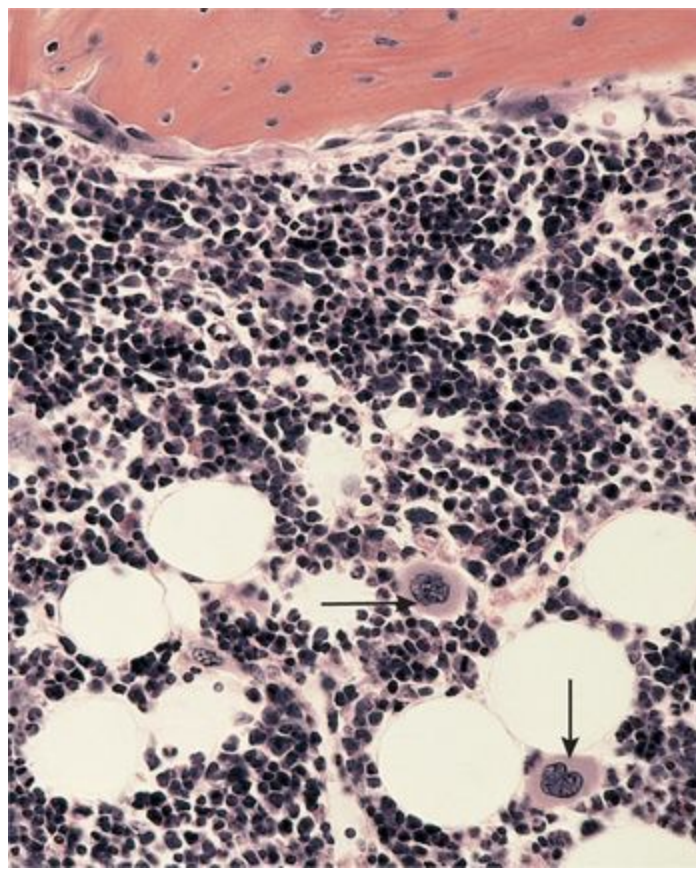


Figura 10-14 Fotomicrografia de medula óssea humana, mostrando dois megacariócitos (*setas*) (270×). Note que a medula tem uma população muito maior de células nucleadas em comparação ao sangue periférico. Note também a presença de células reticulares adventíciais que se assemelham a adipócitos. O tecido ósseo descalcificado com osteócitos localizados em lacunas está evidente *na porção superior* da fotomicrografia.

Os sinusóides são revestidos por células endoteliais e são circundados por delgadas malhas de **fibras reticulares** e um grande número de **células reticulares adventíciais**. Prolongamentos das células reticulares adventíciais tocam a esparsa membrana basal das células endoteliais, cobrindo uma grande porção da superfície sinusoidal. Prolongamentos adicionais dessas células partem para longe dos sinusóides e ficam em contato com prolongamentos semelhantes de outras células reticulares adventíciais, formando uma rede tridimensional, circundando os **cordões de hemopoiese** (ou **ilhas hemopoiéticas**).

As ilhotas de células hemopoiéticas são constituídas de células sangüíneas em vários estágios de maturação, bem como **macrófagos**, os quais não somente destroem os núcleos expulsos dos precursores dos eritrócitos, as células malformadas, e o citoplasma excedente de algumas células, mas também regulam a diferenciação e maturação das células hematopoiéticas, além de transferir ferro aos eritroblastos em desenvolvimento para que este seja utilizado na síntese da porção heme da hemoglobina. Frequentemente, os prolongamentos dos macrófagos penetram nos espaços entre as células endoteliais e entram no lúmen sinusoidal.

Conforme as células reticulares adventícias vão armazenando lipídios em seus citoplasmas, elas começam a se assemelhar a células adiposas. O volume ocupado por estas grandes células reduz o

compartimento hemopoiético em tamanho, transformando a medula vermelha em medula amarela.

CORRELAÇÕES CLÍNICAS

Em um paciente com **tromboembolismo**, o tipo mais comum de embolismo, o coágulo se desprende e circula na corrente sangüínea até que ele alcance um vaso cujo lúmen seja muito pequeno para permitir a sua passagem. Se o coágulo é grande o suficiente para ocluir a bifurcação da artéria pulmonar (**embolia em sela**), pode ocorrer morte súbita e inesperada. Se um coágulo obstrui ramos da artéria coronária, pode ocorrer um **infarto do miocárdio**.

São conhecidos vários tipos de distúrbios da coagulação que resultam em sangramento excessivo. O distúrbio pode ser adquirido (como na deficiência de vitamina K) ou hereditário (como na hemofilia), ou devido a baixos níveis de plaquetas no sangue (trombocitopenia). A **vitamina K** é requerida pelo fígado como um cofator na síntese dos **fatores de coagulação VII, IX e X** e de **protrombina**. A ausência ou os níveis reduzidos desses fatores resulta na disfunção parcial ou completa do processo de coagulação.

O tipo mais comum de **hemofilia** é devido à deficiência do fator VIII (**hemofilia clássica**), uma característica hereditária recessiva transmitida pelas mães aos filhos do sexo masculino. Como a característica é carregada no cromossoma X, as crianças do sexo feminino não são afetadas, a menos que ambos os pais tenham um cromossoma X deficiente. As pessoas afetadas podem apresentar sangramento após um trauma, geralmente envolvendo lesão em vasos maiores. Em pacientes com **trombocitopenia**, a quantidade de plaquetas no sangue está diminuída. A doença se torna mais grave quando a quantidade é inferior a 50.000/mm³. Embora o sangramento seja comum nesses pacientes, este processo é generalizado e ocorre nos pequenos vasos, resultando em pequenas manchas de tonalidade púrpura na pele. Acredita-se que esta seja uma **doença auto-imune**, na qual anticorpos formados contra as próprias plaquetas as destroem.

Hemopoiese Pré-natal

Antes do nascimento, a hemopoese é subdividida em quatro fases: mesoblástica, hepática, esplênica e mielóide.

A formação das células sangüíneas começa 2 semanas após a concepção (**fase mesoblástica**) no mesoderma associado ao saco vitelínico, onde as células mesenquimais se agregam em aglomerados denominados **ilhotas sangüíneas**. As células periféricas destas ilhotas formam a parede do vaso, e as demais células tornam-se **eritroblastos**, os quais se diferenciam em **eritrócitos** nucleados.

CORRELAÇÕES CLÍNICAS

Em certas leucemias ou em sangramentos graves, as células reticulares adventíciais podem perder seus lipídios e diminuir em tamanho, transformando a medula amarela em medula vermelha, proporcionando assim mais espaço disponível para a hemopoiese.

A fase mesoblástica começa a ser substituída pela **fase hepática** por volta da sexta semana de gestação. Os eritrócitos ainda possuem núcleo, e os leucócitos aparecem por volta da oitava semana de gestação. A **fase esplênica** começa durante o segundo trimestre, e tanto a fase hepática quanto a fase esplênica continuam até o final da gestação.

A hemopoiese começa na medula óssea (**fase mielóide**) por volta do final do segundo trimestre. À medida que o sistema esquelético continua a se desenvolver, a medula óssea assume um papel cada vez maior na formação das células sangüíneas. Embora o fígado e o baço não sejam ativos na hemopoese pós-natal, eles podem voltar a formar novas células sangüíneas, caso seja necessário.

Hemopoiese Pós-natal

A hemopoese pós-natal ocorre quase que exclusivamente na medula óssea.

Em razão de todas as células sangüíneas possuírem um tempo de vida limitado, elas devem ser constante e continuamente substituídas. Esta substituição é realizada pela hemopoiese, começando a partir de uma população comum de células-tronco na medula óssea (Fig. 10-15). Diariamente, mais de 10^{11} células sangüíneas são produzidas na medula para substituir as células que deixam a corrente circulatória, morrem, ou são destruídas. Durante a hemopoese, as células-tronco sofrem múltiplas divisões celulares e se diferenciam através de muitos estágios intermediários, originando finalmente as células sangüíneas maduras, discutidas anteriormente. A Tabela 10-5 mostra as numerosas células intermediárias na formação de cada tipo de célula sangüínea madura. Todo o processo é regulado por vários fatores de crescimento que atuam em diferentes etapas para controlar os tipos de células formadas e sua taxa de formação.

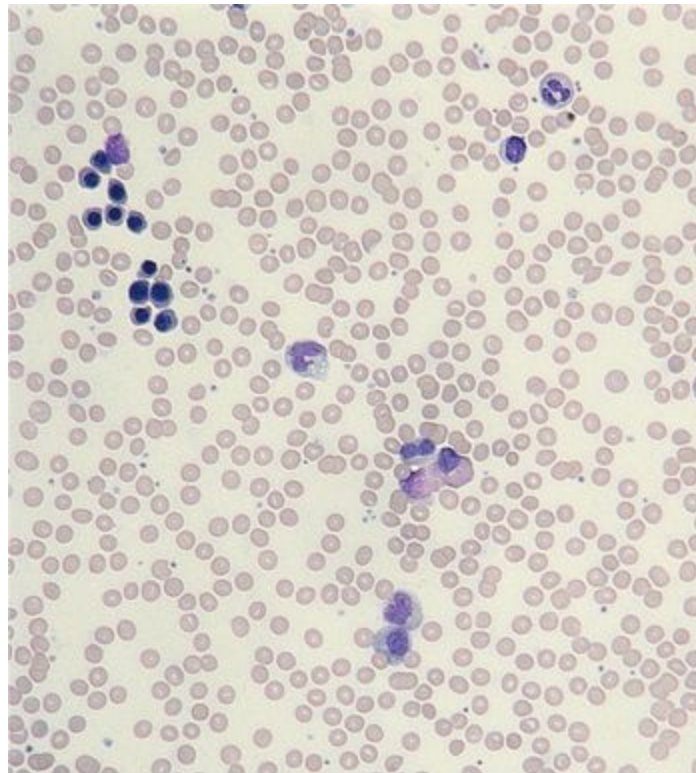
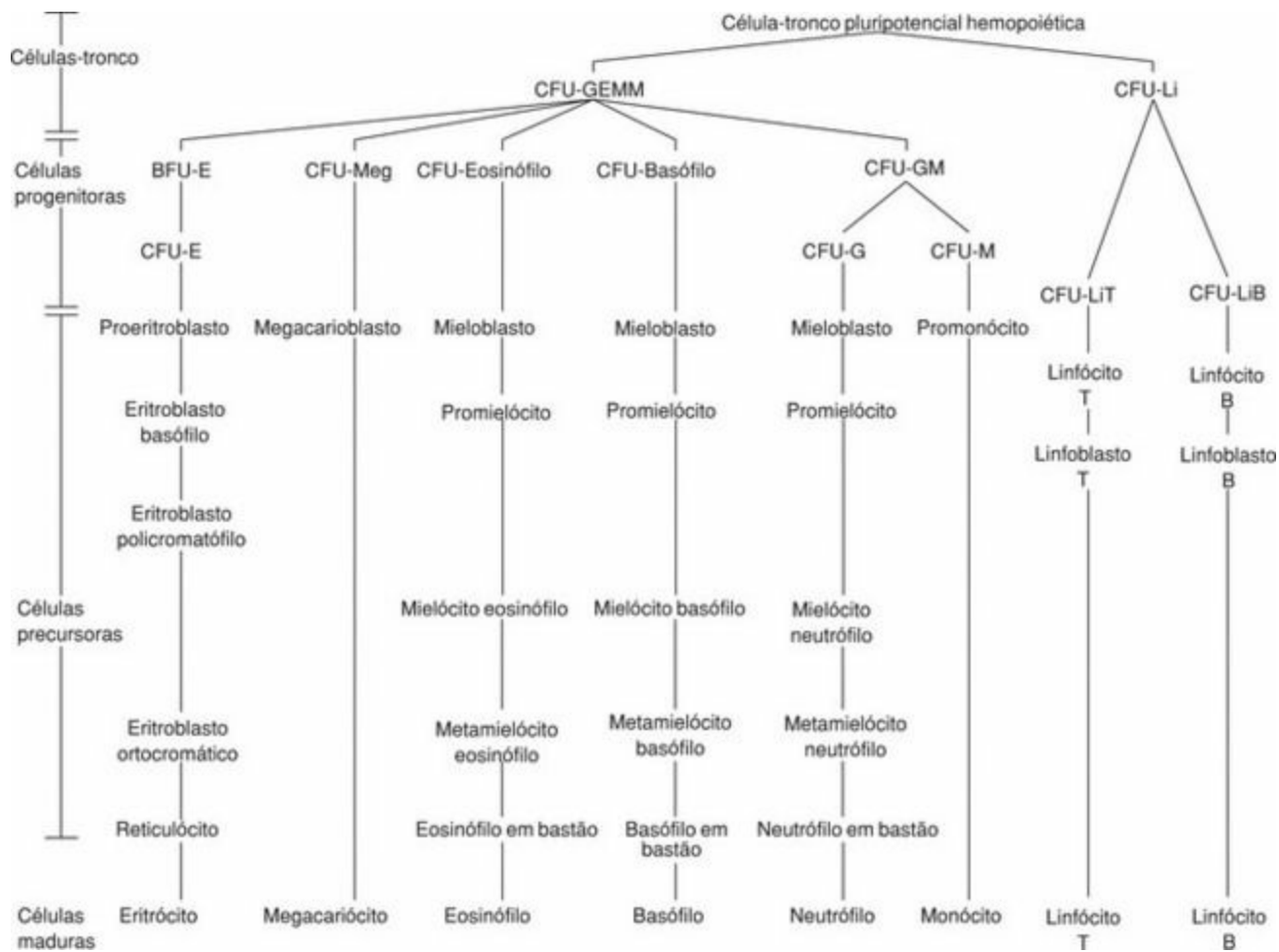


Figura 10-15 Fotomicrografia de um esfregaço de medula óssea humana (270×).

Tabela 10-5 Células da Hemopoiese

--



BFU-E, unidade de explosão formadora de colônias de eritrócitos; CFU, unidade formadora de colônias (E, eritrócitos); G, granulócitos; GEMM, granulócitos, eritrócitos, monócitos e megacariócitos; GM, granulócitos e monócitos; Li, linfócitos; LiB, células B; LiT, células T; M, monócitos; Meg, megacarioblastos.

Modificado de Gartner LP: Hiatt JL, Strum J: Histology, Baltimore, William & Wilkins, 1988.

Células-tronco, Células Progenitoras e Células Precursoras

As células menos diferenciadas entre as células responsáveis pela formação dos elementos figurados do sangue são as células-tronco; as células-tronco dão origem às células progenitoras, cuja progênie é formada pelas células precursoras.

Todas as células sangüíneas se originam de **células-tronco pluripotenciais hemopoiéticas**, as quais são responsáveis por cerca de 0,1% da população de células nucleadas da medula óssea. Elas geralmente não sofrem mitoses freqüentes, mas podem sofrer explosões de divisões celulares, originando mais célulastronco,³ bem como dois tipos de **células tronco multipotenciais hemopoiéticas** : as **unidades formadoras de colônias de linfócitos (CFU-Li)** e as **unidades formadoras de colônias de granulócitos, eritrócitos, monócitos e megacariócitos (CFUGEMM)**, previamente conhecidas como unidades formadoras de colônias do baço (CFU-S).⁴ Estas duas populações de células-tronco multipotenciais hemopoiéticas são responsáveis pela formação de várias células progenitoras. As células CFU-GEMM são predecessoras das **linhagens de células mielóides** (eritrócitos, granulócitos, monócitos e plaquetas); as células CFU-Li são predecessoras das **linhagens de células linfóides** (células T e células B). Ambas as células-tronco hemopoéticas (pluripotenciais e multipotenciais) são semelhantes a linfócitos e constituem uma pequena fração da população de células nulas na corrente periférica⁵

As **células progenitoras** também parecem pequenos linfócitos, porém elas são **unipotenciais** (*i. e.*, comprometidas na formação de uma única linhagem celular, como os eosinófilos). Sua atividade mitótica e diferenciação são controladas por fatores hematopoiéticos específicos. Estas células possuem somente uma limitada capacidade de auto-renovação.

As **células precursoras** se originam de células progenitoras e são incapazes de auto-renovação. Elas possuem características morfológicas específicas que as permitem serem reconhecidas como a primeira célula de uma linhagem em particular. As células precursoras sofrem divisão e diferenciação, finalmente dando origem a um clone de células maduras. À medida que as células progridem na maturação e na diferenciação, as células sucessoras se tornam menores, os seus nucléolos desaparecem, sua trama de cromatina se torna mais densa, e as características morfológicas do citoplasma se aproximam daquelas das células maduras (Fig. 10-16).

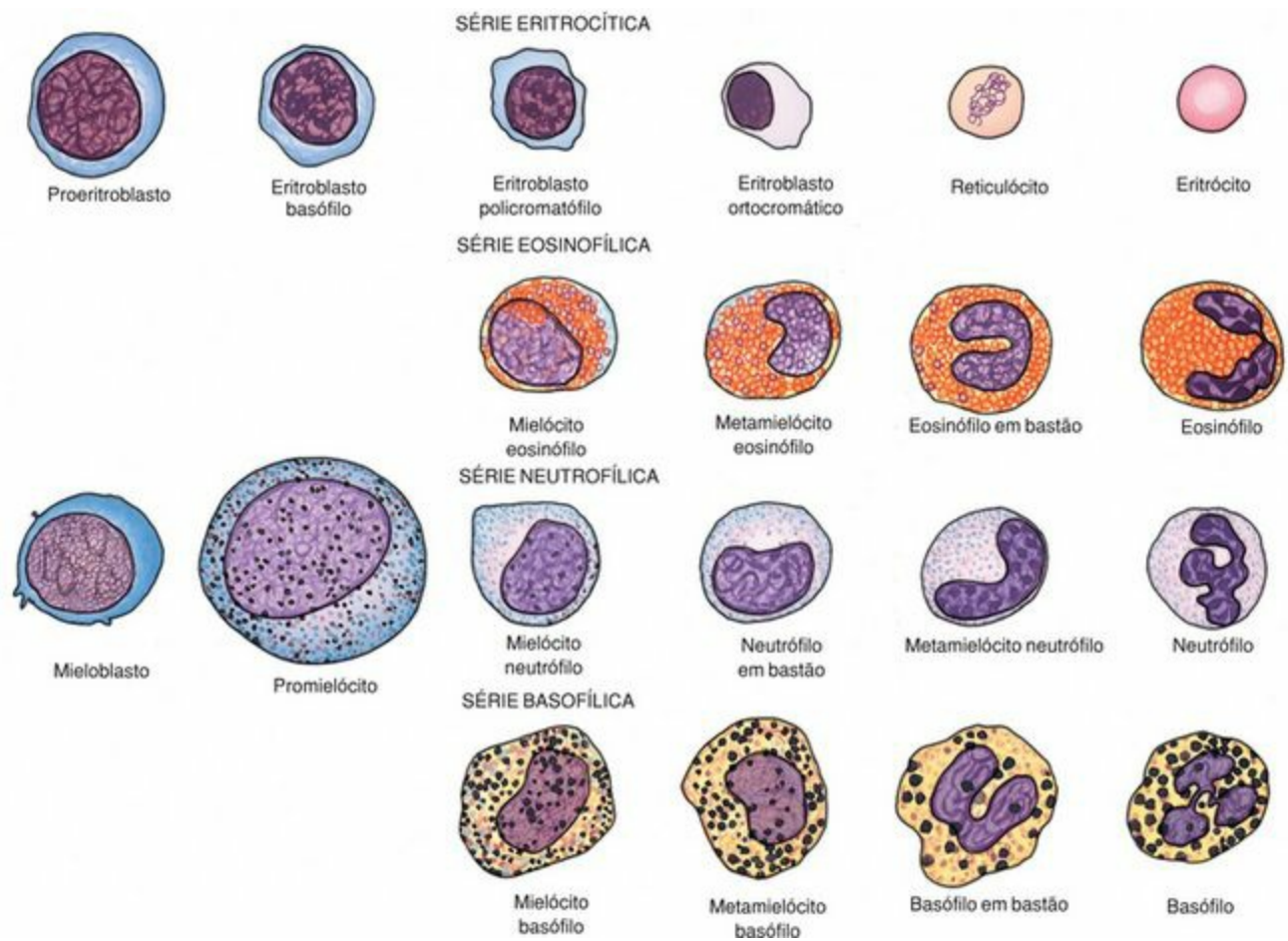


Figura 10-16 Células precursoras na formação de eritrócitos e granulócitos. Os estágios de mieloblasto e promielócito na formação de eosinófilos, neutrófilos e basófilos são indistinguíveis entre os três tipos de células.

Pesquisadores que estudaram sobre a hemopoiese isolaram células semelhantes a linfócitos que, sob certas condições, ocasionalmente originam grupos (*colônias*) de células constituídas de granulócitos, eritrócitos, monócitos, linfócitos e plaquetas. Assim, tem sido demonstrado que todas as células do sangue são derivadas de uma única **célula-tronco pluripotencial**. Mais frequentemente, contudo, as células isoladas dão origem a apenas eritrócitos ou eosinófilos, ou a um outro tipo de célula do sangue. Como estes experimentos usaram o baço como local de hemopoiese, as células semelhantes a linfócitos foram originariamente chamadas de unidades formadoras de colônias no baço (CFU-S), mas, de modo a descrever a sua função, elas foram renomeadas como CFU-GEMM. Observações detalhadas mostraram que, conforme descrito anteriormente, existem duas células multipotenciais (CFU-GEMM e CFU-Li) que dão origem às células da série mielóide e aos linfócitos, respectivamente. Pesquisas mais recentes têm demonstrado que cada célula precursora tem uma CFU unipotencial como sua predecessora ([Tabela 10-5](#)). Células precursoras sofrem uma série de divisões e diferenciações celulares até originar a célula madura.

Fatores de Crescimento Hemopoéticos (Fatores Estimuladores de Colônias)

A hemopoiese é regulada por um número de citocinas e fatores de crescimento, tais como interleucinas, fatores estimuladores de colônias, proteína A inibidora de macrófagos e o fator

steel.

A hemopoese é regulada por numerosos fatores de crescimento produzidos por vários tipos celulares. Cada fator atua de modo específico sobre células-tronco, células progenitoras e células precursoras, geralmente induzindo rápidas mitoses, diferenciação, ou ambas ([Tabela 10-6](#)). Alguns desses fatores de crescimento também promovem o funcionamento das células sanguíneas maduras. A maioria dos fatores de crescimento hemopoiéticos é de glicoproteínas.

Tabela 10-6 Fatores de Crescimento Hemopoiéticos

Fatores	Principal Ação	Local de Origem
Fator da célula-tronco (fator <i>steel</i>)	Promove a hemopoiese	Células do estroma de medula óssea (células reticulares)
CSF-GM	Promove a mitose e a diferenciação da CFU-GM; facilita a atividade dos granulócitos	Células T; células endoteliais
CSF-G	Promove a mitose e a diferenciação da CFU-G; facilita a atividade dos neutrófilos	Macrófagos; células endoteliais
CSF-M	Promove a mitose e a diferenciação da CFU-M	Macrófagos; células endoteliais
IL-1	Juntamente com a IL-3 e a IL-6, ela promove a proliferação de células-tronco pluripotenciais, CFU-GEMM, CFU-S e CFU-Li; suprime os precursores eritróides	Monócitos; macrófagos; células endoteliais
IL-2	Estimula a mitose de células T e B ativadas; induz a diferenciação de células NK	Células T ativadas
IL-3	Juntamente com a IL-1 e a IL-6, promove a proliferação de células-tronco pluripotenciais, CFU-GEMM, CFU-S e CFU-Li, bem como de todos os precursores unipotenciais (exceto para LiB e LiT)	Células T e B ativadas
IL-4	Estimula a ativação de células T e B e o desenvolvimento de mastócitos e basófilos	Células T ativadas
IL-5	Promove a mitose de CFU-Eo e ativa eosinófilos	Células T
IL-6	Juntamente com a IL-1 e a IL-3, promove a proliferação de células-tronco pluripotenciais, CFU-GEMM, CFU-S e CFU-Li; também facilita a diferenciação de linfócitos T citotóxicos (CTL) e de células B	Monócitos e fibroblastos
IL-7	Promove a diferenciação de CFU-LiB; incrementa a diferenciação das células NK	Células do estroma; células reticulares adventícias?
IL-8	Induz a migração e a degranulação de neutrófilos	Leucócitos, células endoteliais e células musculares lisas
IL-9	Induz a ativação e a proliferação de mastócitos; modula a produção de IgE; promove a proliferação de células T auxiliares	Células T auxiliares
IL-10	Inibe a produção de citocinas pelos macrófagos, pelas células T e pelas células NK; facilita a diferenciação de CTL e a proliferação de células B e de mastócitos	Macrófagos e células T
IL-12	Estimula as células NK; aumenta a função de CTL e de células NK	Macrófagos
Interferons- γ	Ativam as células B e os monócitos; incrementam a diferenciação de CTL; ampliam a expressão de HLA classe II	Células T e células NK
Eritropoietina	Diferenciação de CFU-E; mitose de BFU-E	Células endoteliais da rede capilar peritubular do rim; hepatócitos
Trombopoietina	Proliferação e diferenciação de CFU-Meg e de megacarioblastos	Desconhecido

BFU-E, unidade de explosão formadora de colônias de eritrócitos; CTL, células T citotóxicas; CFU, unidade formadora de colônias (E, eritrócitos; Eo, eosinófilos; G, granulócitos; GEMM, granulócitos, eritrócitos, monócitos e megacariócitos; GM, granulócitos e monócitos; Meg, megacariócitos; Li, linfócitos; LiB, células B; LiT, células T; S, baço); CSF, fator estimulador de colônias (G, granulócitos; GM, granulócitos e monócitos; M, monócitos); Meg, megacariócito; IL, interleucina; NK, célula *natural killer*.

CORRELAÇÕES CLÍNICAS

Os pacientes que necessitam de transplantes de medula óssea após procedimentos terapêuticos (tais como irradiação ou quimioterapia) devem ser compatíveis com o complexo principal de histocompatibilidade do doador. A menos que exista um gêmeo idêntico disponível para o transplante, a rejeição é comum. Isto pode ser contornado congelando-se a medula óssea do próprio paciente em nitrogénio líquido e reintroduzindo-a no paciente (**transplante autólogo**) após a irradiação ou quimioterapia. Em razão de o número de células-tronco por unidade de volume da medula óssea ser relativamente pequeno, grandes volumes de medula têm de ser retirados do paciente. Novos procedimentos que permitem o isolamento de células-tronco pluripotenciais hemopoiéticas com o uso de anticorpos monoclonais contra a molécula CD34, a qual é expressa somente por estas células, permitem o uso de pequenos volumes de medula óssea enriquecida de células-tronco pluripotenciais. Estes procedimentos estão sendo atualmente investigados clinicamente, usando pacientes que sofrem de vários tipos de malignidade.

Provavelmente, num futuro relativamente próximo, as pessoas com doenças hereditárias de células sangüíneas (p. ex., anemia falciforme) poderão ser tratadas com o uso de células-tronco modificadas pela engenharia genética. Células-tronco pluripotenciais hemopoiéticas isoladas do paciente podem ser transfectadas com o gene normal (p. ex., para hemoglobina) e reintroduzidas como um transplante autólogo. Estas células modificadas pela engenharia genética carregando o gene normal poderiam proliferar, e sua progênie produziria células sangüíneas normais. Embora o paciente possa continuar a produzir algumas células anormais, espera-se que células normais suficientes sejam produzidas para minimizar o defeito hereditário.

Três rotas são utilizadas para que os fatores de crescimento cheguem até suas células-alvo: (1) transporte através da corrente sangüínea (como hormônios endócrinos); (2) secreção por células do estroma da medula óssea (células reticulares) nas proximidades das células hemopoiéticas (como hormônios parácrinos); e (3) contato direto do tipo célula-célula (como moléculas sinalizadoras de superfície).

Alguns fatores de crescimento — principalmente, o **fator *steel*** (também conhecido como **fator de células-tronco**), o **fator estimulador de colônias de granulócitos-monócitos (CSF-GM)** e duas **interleucinas (IL-3 e IL-7)** — estimulam a proliferação de células-tronco pluripotenciais e multipotenciais, mantendo assim as suas populações. Acredita-se que outras citocinas, como o fator estimulador de colônias de granulócitos (CSF-G), o fator estimulador de colônias de monócitos/macrófagos (CSF-M), IL-2, IL-5, IL-11, IL-12, a proteína α inibidora de macrófagos (MIP- α), e a eritropoetina, sejam responsáveis pela mobilização e diferenciação dessas células em

células progenitoras unipotenciais.

Os **fatores estimuladores de colônias** (CSFs) são também responsáveis pela estimulação da divisão celular e pela diferenciação de células unipotenciais das séries granulocítica e monocítica. A **eritropoetina** ativa as células da série eritrocítica, enquanto a **trombopoetina** estimula a produção de plaquetas. O **fator *steel* (fator de células-tronco)**, o qual, conforme discutido anteriormente, atua em células-tronco pluripotenciais, multipotenciais e unipotenciais, é produzido pelas células reticulares formadoras do estroma da medula óssea e se encontra inserido na suas membranas plasmáticas. As células-tronco precisam entrar em contato com estas células estromais antes que elas se tornem mitoticamente ativas. Acredita-se que a hemopoese não possa ocorrer sem a presença de células que expressem os fatores de células-tronco, justificando a restrição da formação pós-natal das células do sangue apenas na medula óssea (e no fígado e baço, quando necessário).

As células hemopoiéticas estão programadas para morrer por **apoptose**, a menos que elas entrem em contato com fatores de crescimento. Estas células que estão morrendo apresentam uma agregação da cromatina em seus núcleos retraídos e um citoplasma de aspecto denso e granular. Em sua superfície celular, elas expressam macromoléculas que são reconhecidas por receptores da membrana plasmática de macrófagos. Estas células fagocitárias englobam e destroem as células em apoptose.

CORRELAÇÕES CLÍNICAS

Uma secreção aumentada, de natureza patológica, de eritropoietina, pode causar uma **policitemia secundária**, uma doença onde ocorre um aumento do número total de eritrócitos no sangue periférico, com aumento de sua viscosidade, o que reduz sua taxa de fluxo e impede assim a circulação. O aumento da secreção é geralmente causado por tumores de células secretoras de eritropoietina. Os pacientes podem exibir contagens de 10 milhões de eritrócitos/mm³.

Tem sido sugerido que existem fatores responsáveis pela liberação das células sangüíneas maduras (ou quase maduras) da medula. Estes supostos fatores ainda não foram caracterizados completamente, mas eles incluem interleucinas, CSFs e o fator *steel*.

Eritropoiese

A eritropoiese, a formação de eritrócitos, está sob controle de várias citocinas, como o fator *steel*, IL-3, IL-9, CSF-GM e a eritropoietina.

O processo de eritropoiese, a formação de hemácias ou eritrócitos, gera $2,5 \times 10^{11}$ eritrócitos a cada dia. A fim de produzir este enorme número de células, dois tipos de células progenitoras unipotenciais são formadas a partir da CFU-GEMM: as **unidades de explosão formadoras de eritrócitos (BFU-E)** e as **unidades formadoras de colônias de eritrócitos (CFU-E)**.

Se a quantidade de eritrócitos circulantes é baixa, o rim produz uma alta concentração de **eritropoietina**, a qual, em presença de IL-3, IL-9, fator *steel* e CSFGM, induz as CFU-GEMM a se diferenciarem em BFU-E. Estas células sofrem uma “explosão” (*burst*) de atividade mitótica, formando um grande número de CFU-E. De modo surpreendente, esta transformação requer a perda dos receptores para IL-3.

A CFU-E requer uma baixa concentração de eritropoietina não somente para sua sobrevivência, mas também para a formação do primeiro precursor dos eritrócitos a ser reconhecido, o **proeritroblasto** (Fig. 10-17; veja também a Fig. 10-16). Os proeritroblastos e sua progênie (Figs. 10-18 e 10-19) formam agregados esféricos em torno dos macrófagos (*nurse cells*, algo como “**células enfermeiras**”) que fagocitam os núcleos expulsos e os eritrócitos em excesso ou deformados. As “células enfermeiras” podem também fornecer fatores de crescimento para o processo de eritropoiese. As propriedades das células na série eritrocítica estão apresentadas na Tabela 10-7. Embora a série granulocítica seja, como aqui, normalmente discutida em um capítulo único, os três tipos de granulócitos são derivados de suas próprias células-tronco unipotenciais (ou bipotenciais, como no caso dos neutrófilos) (Tabela 10-5). Cada uma destas células-tronco é uma célula descendente da célula-tronco pluripotencial CFU-GEMM. Assim, a CFU-Eo, da linhagem eosinofílica, e a CFU-Ba, da linhagem basofílica, sofrem cada uma a sua divisão celular, gerando a célula precursora, ou seja, o **mieloblasto**. Os neutrófilos se originam de uma célula-tronco bipotencial, a **CFU-GM**, cuja mitose produz duas células-tronco unipotenciais, a **CFU-G** (da linhagem neutrofílica) e a **CFU-M**, responsável pela linhagem monocítica. De modo similar à CFU-Ba e à CFU-Eo, a CFU-G se divide para dar origem a mieloblastos.

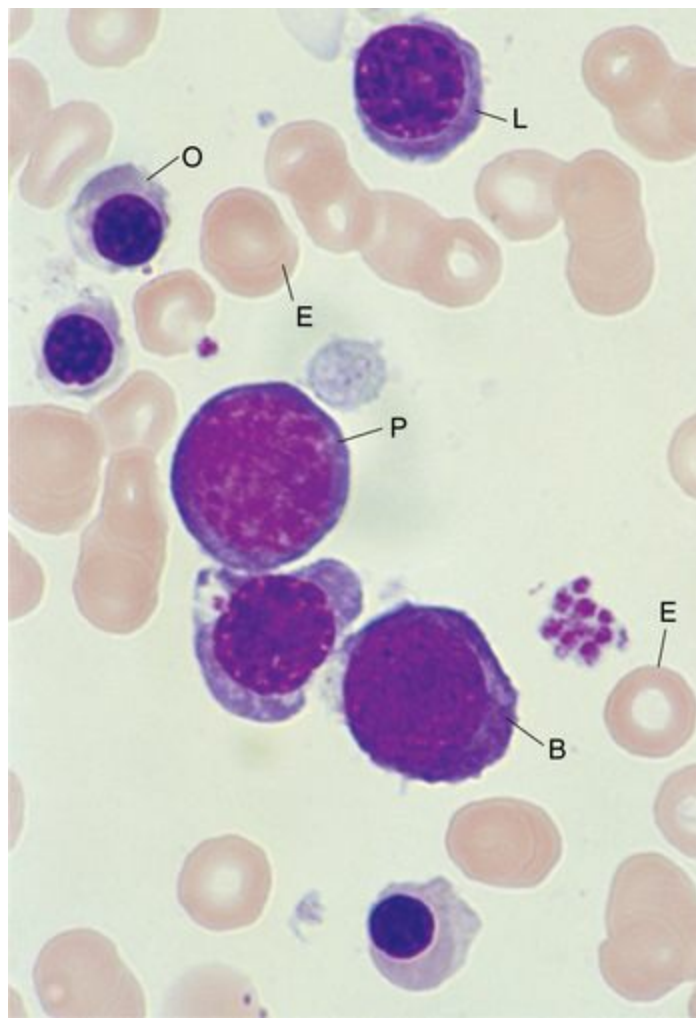


Figura 10-17 Fotomicrografia de uma medula óssea mostrando todas as etapas na formação dos eritrócitos, exceto os reticulócitos (1.325×). B, eritroblasto basófilo; E, eritrócito; L, eritroblasto policromatófilo; O, eritroblasto ortocromático; P, proeritroblasto.

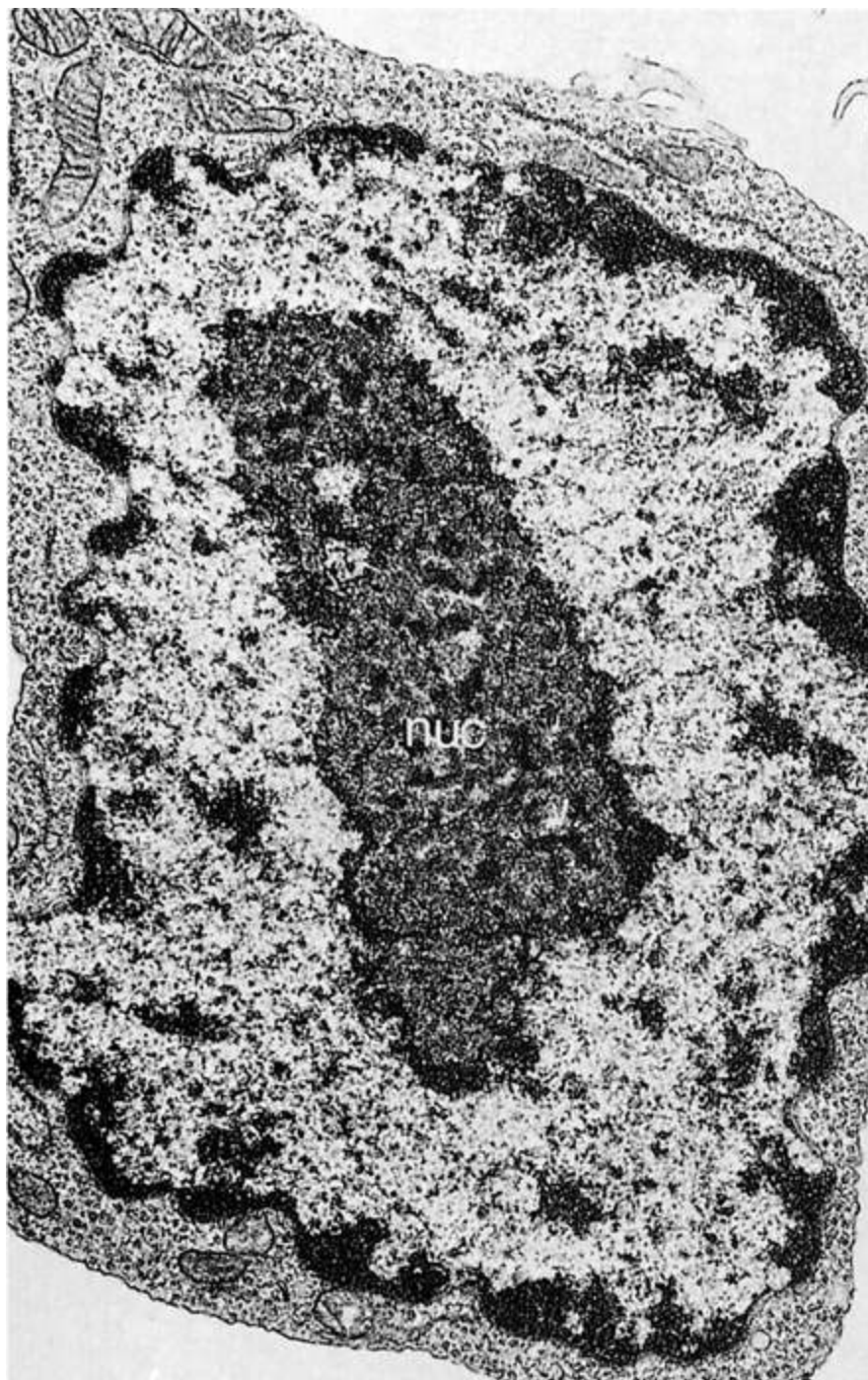


Figura 10-18 Eletromicrografia de um proeritroblasto, exibindo seu nucléolo (nuc), assim como o citoplasma perinuclear (14.000×). Note que o nucleoplasma é relativamente liso em sua aparência e que o citoplasma é rico em mitocôndrias e ribossomas livres, indicando que a célula está ativa na síntese protéica.

(De Hopkins CR: Structure and Function of Cells. Philadelphia, WB Saunders, 1978.)

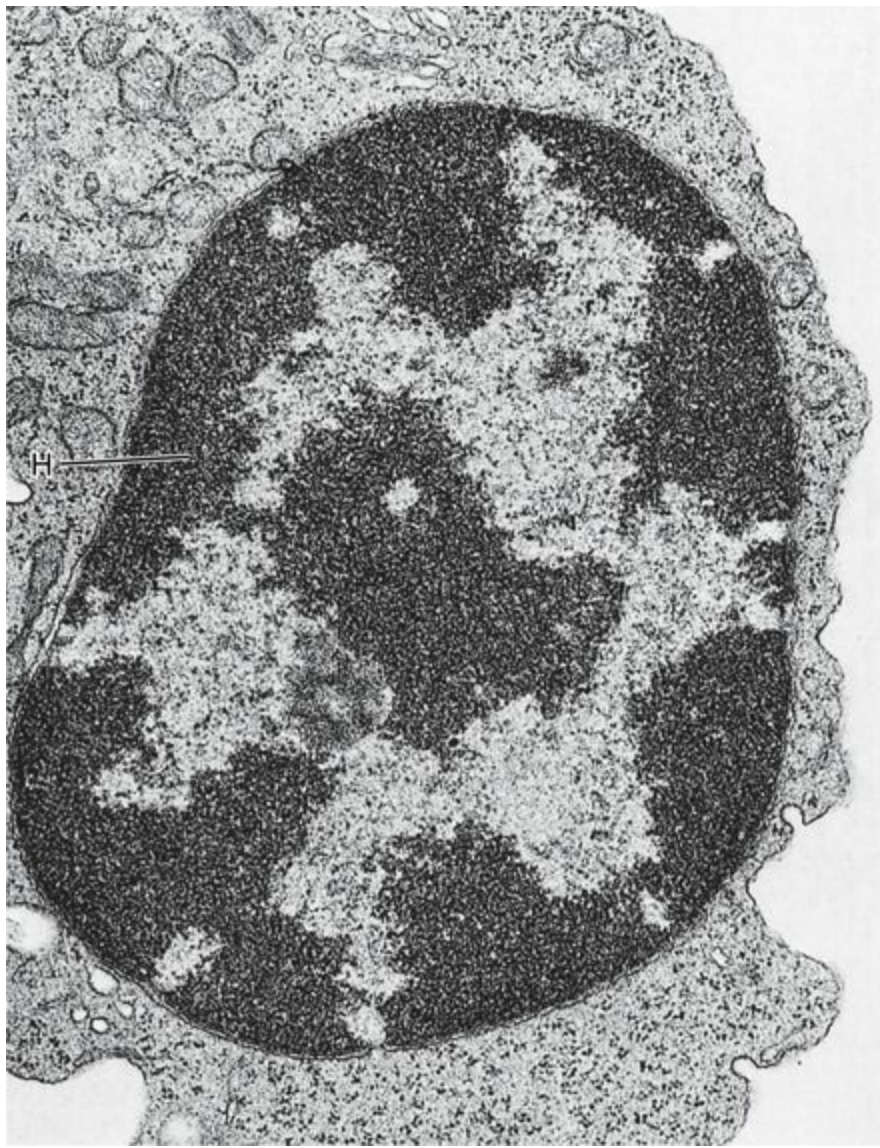


Figura 10-19 Eletromicrografia de um eritroblasto ortocromático (21.300×). Observe que o núcleo possui uma grande quantidade de heterocromatina (H).

(De Hopkins CR: Structure and Function of Cells. Philadelphia, WB Saunders, 1978.)

Tabela 10-7 Células da Série Eritropoiética

Célula	Tamanho (µm)	Núcleo* e Mitose	Núcleolos	Citoplasma*	Eletromicrografias
Proeritroblasto	14-19	Arredondado, e de tonalidade vermelho-viva; cromatina fina; mitose	3-5	Azul-acinzentado, grumos na periferia	REG escasso; muitos polissomas; algumas mitocôndrias; ferritina
Eritroblasto basófilo		Mesmo que no precedente, mas a cromatina é mais grosseira; mitose	1-2?	Mesmo que o precedente, porém o citoplasma tem um fundo levemente róseo	Mesmo que no precedente, porém já há alguma hemoglobina presente
Eritroblasto policromatófilo	12-15	Arredondado e densamente corado; cromatina bem grosseira; mitose	Nenhum	Róseo-amarelado em fundo azulado	Mesmo que no precedente, porém há mais hemoglobina presente
Eritroblasto ortocromático	8-12	Pequeno, arredondado e condensado; excêntrico ou sendo expulso; não sofre mitose	Nenhum	Róseo ou com citoplasma levemente azulado	Algumas mitocôndrias e polissomas; bastante hemoglobina
Reticulócito	7-8	Nenhum	Nenhum	Como os eritrócitos maduros, porém, quando corados com cresil violeta, exibem um retículo azulado sobre o citoplasma róseo	Agregados de ribossomas; a célula já se encontra quase totalmente preenchida com hemoglobina
Eritrócito	7,5	Nenhum	Nenhum	Citoplasma róseo	Somente hemoglobina

*As cores são baseadas na utilização das colorações do tipo Romanovsky (ou suas modificações).
REG, retículo endoplasmático granular.

CORRELAÇÕES CLÍNICAS

A **anemia por deficiência de ferro**, a forma mais comum de anemia resultante da deficiência nutricional, afeta aproximadamente 10% da população dos Estados Unidos. Embora a causa seja a baixa ingestão de ferro na dieta, este não é o caso nos Estados Unidos; em vez disso, ela é causada pela má-absorção ou pela perda crônica de sangue. Os eritrócitos desses indivíduos são menores que os normais; o paciente apresenta uma aparência pálida, e as unhas apresentam-se em forma de colher, com acentuadas cristas longitudinais. O paciente se queixa de fraqueza generalizada, cansaço constante e perda de energia.

Granulopoiese

A granulopoiese, a formação de granulócitos (neutrófilos, eosinófilos e basófilos) está sob a influência de várias citocinas, como CSF-G e CSF-GM, como também da IL-1, IL-5, IL-6 e TNF- α .

A proliferação e diferenciação destas células-tronco estão sob a influência de CSF-G, CSF-GM e IL-5. Conseqüentemente, estes três fatores facilitam o desenvolvimento dos neutrófilos, basófilos e eosinófilos. Por sua vez, IL-1, IL-6 e TNF- α são cofatores necessários para a síntese e liberação do CSF-G e CSF-GM. Além disso, a IL-5 pode também ter um papel na ativação dos eosinófilos.

Os **mieloblastos** (Fig. 10-20; veja também a Fig. 10-16) são precursores dos três tipos de granulócitos, e não podem ser diferenciados um do outro. Não se sabe se um único mieloblasto pode produzir todos os tipos de granulócitos ou se há um mieloblasto específico para cada tipo de granulócito. Os mieloblastos sofrem mitose, originando promielócitos que, por sua vez, se dividem para formar mielócitos. É no estágio de mielócito que os grânulos específicos estão presentes e as três linhagens de granulócitos podem ser reconhecidas. A cada dia, o adulto normal produz aproximadamente 800.000 neutrófilos, 170.000 eosinófilos e 60.000 basófilos.

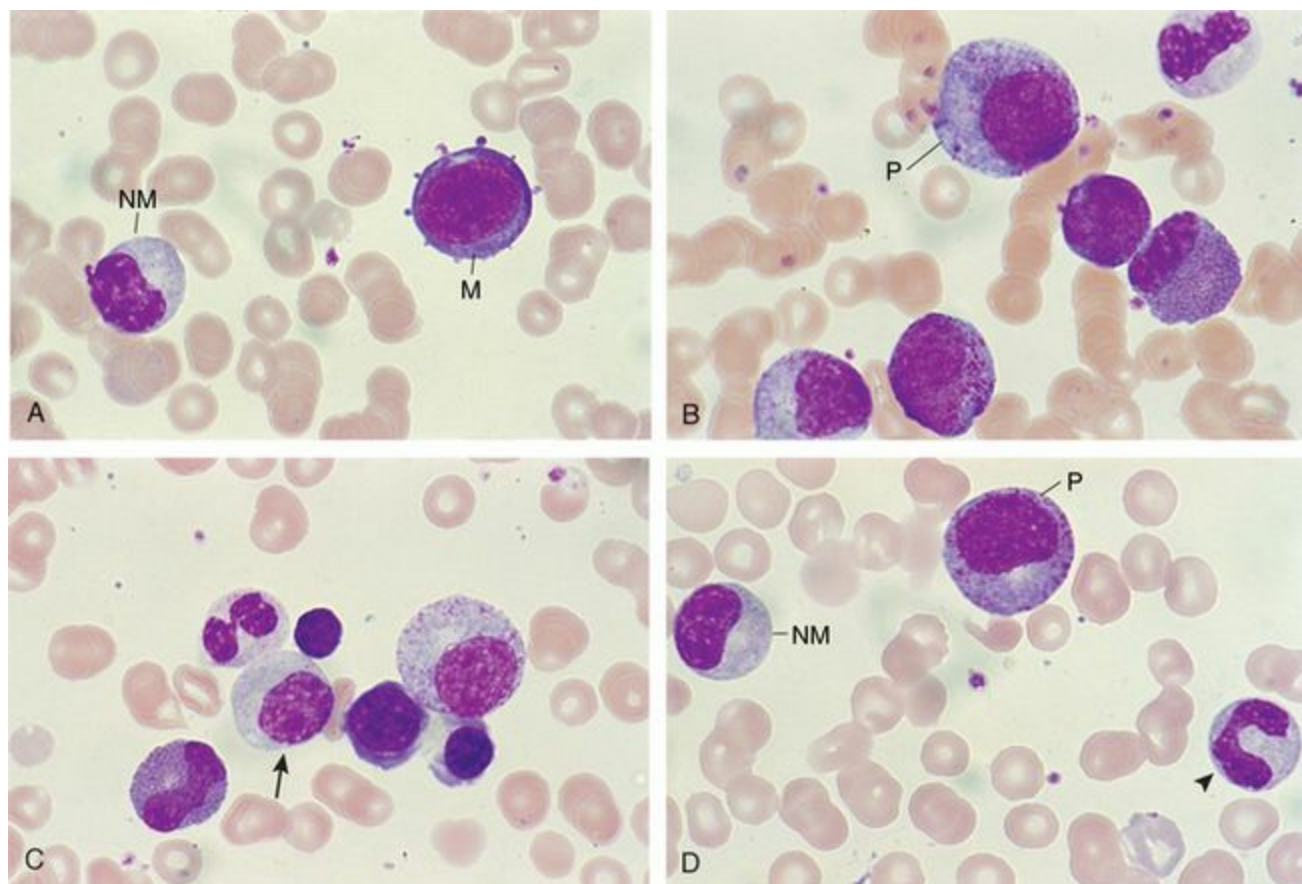


Figura 10-20 Fotomicrografias da granulopoiese, mostrando células nos seus estágios intermediários (1.234 \times). A, Mieloblasto (M) e metamielócito neutrófilo (NM). B, Promielócito (P). C, Mielócito neutrófilo (*seta*). D, Metamielócito neutrófilo (NM), promielócito (P) e neutrófilo em bastão (*ponta de seta*).

A **Tabela 10-8** detalha a linhagem neutrofílica. As linhagens dos eosinófilos e a dos basófilos parecem ser idênticas à linhagem dos neutrófilos, exceto pela diferenças nos seus grânulos específicos.

Tabela 10-8 Células da Série Neutrofílica

Célula	Tamanho (µm)	Núcleo* e Mitose	Nucléolos	Citoplasma*	Grânulos	Eletro-micrografias
Mieloblasto	12-14	Arredondado, azul-avermelhado; rede de cromatina fina; mitose	2-3	Grumos azuis em um fundo azul-pálido; vesículas citoplasmáticas na periferia da célula	Nenhum	REG, Golgi pequeno, muitas mitocôndrias e polissomas
Promielócito	16-24	Arredondado a oval, azul-avermelhado; rede de cromatina grosseira; mitose	1-2	Citoplasma azulado, sem vesículas citoplasmáticas na periferia da célula	Grânulos azurófilos	REG, Golgi muito desenvolvido, muitas mitocôndrias, numerosos lisossomas (0,5 µm de diâmetro)
Mielócito neutrófilo	10-12	Achatado, excêntrico; rede de cromatina grosseira; mitose	0-1	Citoplasma azul-pálido	Grânulos azurófilos e específicos	REG, Golgi muito desenvolvido, muitas mitocôndrias, numerosos lisossomas (0,5 µm de diâmetro) e grânulos específicos (0,1 µm)
Metamielócito neutrófilo	10-12	Em formato de rim, condensado; rede de cromatina grosseira; não sofre mitoses	Nenhum	Citoplasma azul-pálido	Grânulos azurófilos e específicos	A população de organelas está reduzida, mas os grânulos são semelhantes ao precedente
Neutrófilo em bastão (jovem)	9-12	Em formato de ferradura; rede de cromatina muito grosseira; não sofre mitoses	Nenhum	Citoplasma azul-pálido	Grânulos azurófilos e específicos	O mesmo aspecto que no precedente
Neutrófilo	9-12	Multilobulado; rede de cromatina muito grosseira; não sofre mitoses	Nenhum	Róseo-azulado pálido	Grânulos azurófilos e específicos	O mesmo aspecto que no precedente

*As cores são baseadas na utilização das colorações do tipo Romanovsky (ou suas modificações).
REG, retículo endoplasmático granular.

Os neutrófilos recém-formados deixam os cordões hemopoiéticos *atravessando* o citoplasma das células endoteliais que revestem os sinusóides, em vez de *migrar* por entre elas. Após os neutrófilos terem entrado no sistema circulatório, eles se tornam **marginados**, ou seja, eles aderem às células endoteliais dos vasos sanguíneos e permanecem lá até que sejam necessários. O processo de

marginção requer a expresso seqüencial de várias moléculas de adesão celular transmembranares e integrinas pelos neutrófilos, assim como de moléculas receptoras específicas pelas células endoteliais, cuja descrição está além do escopo deste livro. Devido ao processo de marginção, há sempre muito mais neutrófilos no interior do sistema circulatório do que no sangue circulante.

CORRELAÇÕES CLÍNICAS

A **leucemia mieloblástica aguda** resulta da mitose descontrolada de uma célula-tronco transformada, cuja progênie não se diferencia em células maduras. As células envolvidas podem ser a CFU-GM, CFU-Eo, ou CFU-Ba, cuja diferenciação pára no estágio de mieloblasto. A doença afeta adultos jovens entre 15 e 40 anos de idade e é tratada com quimioterapia intensiva e, mais recentemente, por transplante de medula óssea.

Monocitopoiese

Os monócitos compartilham suas células bipotenciais com os neutrófilos. A CFU-GM sofre mitose e origina a CFU-G e a **CFU-M (monoblastos)**. A progênie da CFU-M é formada pelos **promonócitos**, grandes células (16 a 18 µm de diâmetro) que possuem um núcleo excêntrico em formato de rim. O citoplasma dos promonócitos é azulado e contém numerosos grânulos azurófilos.

As eletromicrografias dos promonócitos revelam um aparelho de Golgi bem desenvolvido, um abundante REG, e numerosas mitocôndrias. Os grânulos azurófilos são lisossomas, com cerca de 0,5 µm de diâmetro. O adulto normal forma mais de 10^{10} monócitos por dia, a maior parte dos quais entra na circulação. Após 1 ou 2 dias, os monócitos recém-formados penetram nos espaços do tecido conjuntivo do corpo e se diferenciam em **macrófagos**.

Formação das Plaquetas

A formação das plaquetas está sob o controle da trombopoietina, a qual induz o desenvolvimento e a proliferação de células gigantes conhecidas como megacariócitos.

O progenitor unipotencial das plaquetas, a **CFU-Meg**, dá origem a uma célula muito grande, o **megacarioblasto** (25 a 40 μm em diâmetro), cujo núcleo único tem vários lóbulos. Estas células sofrem **endomitose**, ou seja, a célula não se divide, porém se torna grande e o núcleo torna-se poliplóide, podendo apresentar até 64 N como grau de poliploidia. O citoplasma azulado acumula grânulos azurófilos. Estas células são estimuladas a se diferenciar e a proliferar pela trombopoietina.

Os megacarioblastos se diferenciam em **megacariócitos** (Fig. 10-14), os quais são grandes células (40 a 100 μm de diâmetro), com um único núcleo lobulado. Eletromicrografias dos megacariócitos exibem um aparelho de Golgi bem desenvolvido, numerosas mitocôndrias, REG abundante e muitos lisossomas (Fig. 10-21).



Figura 10-21 Eletromicrografia de um megacariócito mostrando a segmentação na formação das plaquetas (3.166×). Embora esta célula possua um único núcleo, ele é lobulado, o que dá a aparência de uma célula que possui vários núcleos.

(De Hopkins CR: Structure and Function of Cells. Philadelphia, WB Saunders, 1988.)

Os megacariócitos estão localizados próximos aos sinusóides, para cujo interior seus prolongamentos citoplasmáticos fazem protrusão. Estes prolongamentos citoplasmáticos se fragmentam ao longo de complexas e estreitas invaginações da membrana plasmática, denominadas **canais de demarcação**, em grupos de **pró-plaquetas**. Logo após as pró-plaquetas serem liberadas, elas se separam em plaquetas individuais. Cada megacariócito pode formar vários milhares de plaquetas. O núcleo e o citoplasma restantes no megacariócito degeneram e são fagocitados por macrófagos.

Linfopoiese

Células-tronco pluripotenciais hematopoiéticas dão origem às células da série mielóide através da CFU-GEMM e também da série linfóide, através das células CFU-Li.

A célula-tronco multipotencial **CFU-Li** se divide na medula óssea para formar as duas células progenitoras unipotenciais CFU-LiB e CFU-LiT, sendo que nenhuma das duas ainda é imunocompetente.

Nas aves, a **CFU-LiB** migra para um divertículo anexo ao intestino, conhecido como **bursa de Fabricius** (daí o nome célula B). Ali, a CFU-LiB se divide várias vezes, dando origem às células B **imunocompetentes** que expressam marcadores de superfície específicos, incluindo anticorpos. Um evento semelhante ocorre em mamíferos, mas, na ausência da bursa, o desenvolvimento da imunocompetência ocorre em um local equivalente à bursa na medula óssea.

As células **CFU-LiT** sofrem mitose, formando células T imunoincompetentes, as quais se dirigem ao córtex do timo onde proliferam, amadurecem e começam a expressar marcadores na superfície celular. À medida que os marcadores de superfície aparecem na membrana plasmática da célula T (tais como os receptores de célula T e os marcadores de grupos de diferenciação, as moléculas CD), as células se tornam linfócitos T imunocompetentes. A maioria destas células T recém-formadas é destruída no timo e fagocitada pelos macrófagos residentes.

Tanto os linfócitos B quanto os linfócitos T migram para os órgãos linfóides (tais como o baço ou os linfonodos), onde eles formam clones de células T e B imunocompetentes em regiões bem definidas dos órgãos. A série linfocítica é discutida em maiores detalhes no [Capítulo 12](#).

- ¹ N. do R. C.: Durante seu tempo de vida de 120 dias, cada eritrócito trafega por todo o sistema circulatório por pelo menos 100.000 vezes e, conseqüentemente, deve passar através de inúmeros capilares, cujo lúmen é menor que o diâmetro dessas células. Para navegar ao longo de vasos de calibre tão pequeno, o eritrócito sofre deformações de seu formato e se torna submetido a tremendas forças de tensão ou de tração. É a membrana plasmática do eritrócito e o citoesqueleto submembranar que contribuem para a habilidade da hemácia em manter sua integridade estrutural e funcional.
- ² N. do R. C.: O termo explosão respiratória (*respiratory burst*) consiste em um aumento do consumo de O₂ pelas células fagocitárias quando estas entram em atividade fagocitária, visando a ativação do complexo enzimático da NADPH-oxidase, e conseqüente formação de espécies reativas de oxigênio, mecanismo descrito mais adiante neste capítulo. Na classe de células fagocitárias incluem-se os neutrófilos e os macrófagos.
- ³ N. do R. C.: Uma das principais características funcionais das células-tronco hematopoiéticas (como para com qualquer célulatronco em qualquer tecido) é a capacidade de auto-renovação, ou seja: quando uma célula-tronco se divide, ela dá origem a uma outra célula-tronco idêntica e uma outra célula-filha que segue o caminho da diferenciação.
- ⁴ N. do R. C.: O nome CFU-S (unidade formadora de colônias do baço) se deve à descoberta da existência dessas células através de um experimento pioneiro na década de 1960 pelos

pesquisadores Till e McCulloch, que utilizaram camundongos irradiados com raios X que foram transfectados com células da medula óssea de camundongos saudáveis. Em tais animais irradiados foi observada a formação de vários nódulos no baço que continham colônias específicas de elementos figurados do sangue, além de colônias compostas por todos os elementos figurados ao mesmo tempo. Daí surgiu a idéia de que uma mesma célula-tronco era capaz de originar as várias linhagens sanguíneas.

⁵ N. do R. C.: As células-tronco comumente se encontram na fase G₀ do ciclo celular, porém elas podem ser direcionadas para a fase G₁ por vários fatores de crescimento e por citocinas. As células-tronco iniciais podem ser reconhecidas pelo fato de expressarem específicas moléculas marcadoras, como CD34, a bomba p170, e *c-kit* em sua membrana plasmática. Genes homeobox podem ser ativados na diferenciação dos estágios precoces de células hemopoiéticas, especificamente o *Hox1* em linhagens celulares mielóides (com exceção das linhagens eritróides) e certos membros do grupo *Hox2* nas linhagens celulares eritróides (mas não nas linhagens mielóides).

Sistema Circulatório

O sistema circulatório é constituído por dois componentes distintos, porém relacionados: o sistema cardiovascular e o sistema vascular linfático. A função do **sistema cardiovascular** é transportar o sangue em ambas as direções, entre o coração e os tecidos. A função do **sistema vascular linfático** é coletar a **linfa**, o excesso do fluido tissular extracelular, e devolvê-lo para o sistema cardiovascular. Deste modo, o sistema vascular linfático constitui um transporte unidirecional, enquanto o sistema cardiovascular permite a circulação em dois sentidos.

SISTEMA CARDIOVASCULAR

O sistema cardiovascular é composto por dois circuitos: o circuito pulmonar para os pulmões e o circuito sistêmico para os tecidos do corpo.

O sistema cardiovascular é constituído pelo **coração**, um órgão muscular que bombeia o sangue para dois circuitos distintos: o **circuito pulmonar**, que transporta o sangue de e para os pulmões, e o **circuito sistêmico**, que distribui o sangue de e para todos os órgãos e tecidos do corpo. Esses circuitos consistem em:

Arterias — uma série de vasos que transportam sangue a partir do coração através da ramificação de vasos de diâmetro cada vez menor, ramificando-se finalmente até capilares para suprir de sangue todas as regiões do corpo

Capilares — vasos sangüíneos de paredes delgadas, os quais possuem o menor calibre dentre os tipos de vasos e formam leitos capilares, através dos quais gases, nutrientes, resíduos metabólicos, hormônios e substâncias sinalizadoras são trocados ou passam entre o sangue e os tecidos do corpo a fim de sustentar as atividades metabólicas normais

Veias — vasos que drenam os leitos capilares e formam vasos cada vez maiores que levam o sangue de volta ao coração

Estrutura Geral dos Vasos Sangüíneos

Artérias geralmente têm paredes mais espessas e um diâmetro menor do que as veias.

A maioria dos vasos sangüíneos possui várias características que são estruturalmente semelhantes, embora existam diferenças, e estas constituem as bases para classificação dos vasos em diferentes grupos identificáveis. Por exemplo, as paredes dos vasos de alta pressão (p. ex., artérias subclávias) são mais espessas do que as dos vasos que conduzem sangue com baixa pressão (p. ex., veias subclávias). Entretanto, o diâmetro das artérias diminui a cada ramificação, enquanto o diâmetro das veias aumenta em cada convergência, alterando assim as respectivas camadas das paredes dos vasos. Conseqüentemente, as descrições usadas como características distintivas de um tipo particular de artéria ou veia não são sempre absolutas. De fato, as paredes dos capilares e das vênulas são completamente modificadas e menos complexas em comparação com as dos vasos maiores. Geralmente, as artérias possuem paredes mais espessas e têm diâmetros menores do que as veias correspondentes. Além disso, em cortes histológicos transversais, geralmente as artérias são arredondadas e geralmente não têm sangue em seu lúmen.

Túnicas dos Vasos

As paredes dos vasos sanguíneos são compostas por três camadas: a túnica íntima, a túnica média e a túnica adventícia.

Três camadas teciduais concêntricas distintas, ou túnicas, formam a parede de um vaso sanguíneo típico (Fig. 11-1). A camada mais interna, a **túnica íntima**, é constituída de uma única camada de células endoteliais achatadas, pavimentosas, que formam um tubo que reveste o lúmen do vaso, e o tecido conjuntivo subendotelial subjacente. A camada intermediária, a **túnica média**, é constituída principalmente de células musculares lisas orientadas concêntricamente ao redor do lúmen. A camada mais externa, a **túnica adventícia**, é constituída principalmente por tecido conjuntivo fibroelástico organizado longitudinalmente.

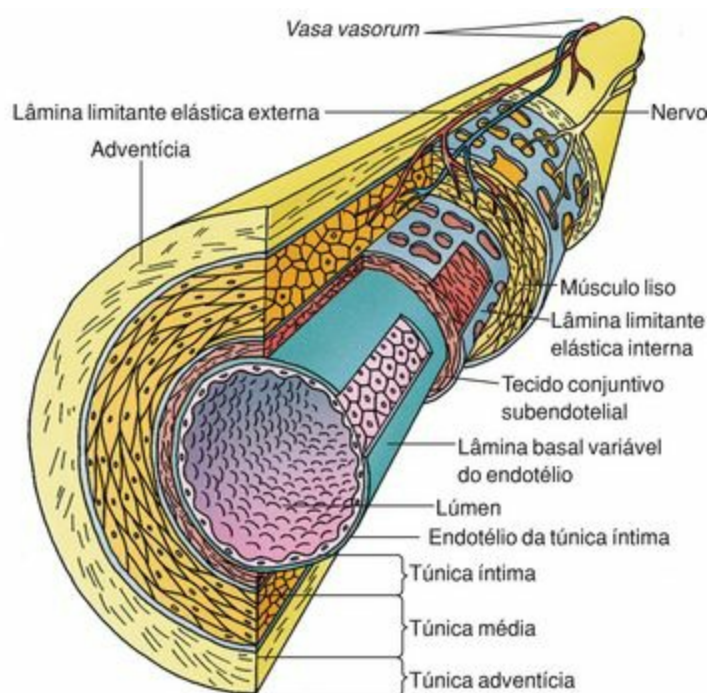


Figura 11-1 Esquema de uma artéria típica.

A túnica íntima abriga, em sua camada mais externa, a **lâmina limitante elástica interna**, uma delgada faixa de material elástico constituída por camadas de elastina associada a microfibrilas de fibrilina, bem desenvolvida nas artérias de médio calibre. A camada mais externa da túnica média contém outra faixa de fibras elásticas, a **lâmina elástica externa**, embora não seja distinguível em todas as artérias. As células mais profundas da túnica média e da túnica adventícia são nutridas pelos *vasa vasorum*.

Túnica Íntima

A túnica íntima é composta pelo endotélio, que é um epitélio simples pavimentoso, e pelo tecido conjuntivo subendotelial.

As células endoteliais que formam o epitélio, um (epitélio simples pavimentoso) que revestem o lúmen dos vasos sanguíneos se assentam sobre uma lâmina basal. Estas células achatadas são alongadas numa camada na qual os eixos mais longos das células são mais ou menos paralelos ao maior eixo do vaso, o que permite que cada célula endotelial circunde quase totalmente o lúmen de um vaso de pequeno calibre. Nos vasos de maior calibre, de várias a muitas células endoteliais individuais são necessárias para revestir a circunferência do lúmen. As células endoteliais não proporcionam somente uma superfície excepcionalmente lisa, mas também têm a função de secretar colágeno dos tipos III, IV e V, lamina, endotelina, óxido nítrico e o fator de von Willebrand. Além disso, elas possuem enzimas ligadas à membrana, tais como a **enzima conversora da angiotensina (ECA)**, que cliva a **angiotensina I** gerando a **angiotensina II** (veja adiante a [Regulação da Pressão Sanguínea Arterial](#)), assim como enzimas que inativam a bradicinina, serotonina, prostaglandinas, trombina e noradrenalina; além disso, elas também se ligam à lipase lipoprotéica, a enzima que degrada lipoproteínas.

Uma **camada subendotelial** encontra-se imediatamente abaixo das células endoteliais. Esta é composta por tecido conjuntivo frouxo e poucas células musculares lisas dispersas, ambos orientados longitudinalmente. Abaixo da camada subendotelial há uma **lâmina limitante elástica interna**, que é especialmente bem desenvolvida nas artérias musculares. Separando a túnica íntima da túnica média, a lâmina limitante elástica interna é composta por camadas de **elastina**, que formam uma membrana fenestrada que permite a difusão de substâncias para as regiões mais profundas da parede arterial e a nutrição das células ali localizadas.

Túnica Média

A túnica média, normalmente a camada mais espessa da parede das artérias, é composta por camadas de músculo liso com orientação helicoidal.

A túnica média costuma ser, nas artérias, a camada mais espessa do vaso, sendo mais delgada nas veias. As **camadas celulares concêntricas** que formam a túnica média compreendem principalmente células musculares lisas, dispostas helicoidalmente. Entremeadas com as camadas de músculo liso, são encontradas lâminas elásticas (nas artérias de grande calibre) algumas fibras elásticas (nas artérias e veias de médio e pequeno calibre), colágeno do tipo III e proteoglicanos. As células musculares lisas secretam os componentes da matriz extracelular existentes na túnica média dos vasos sanguíneos. As artérias musculares maiores possuem uma **lâmina limitante elástica externa**, mais delicada do que a lâmina elástica limitante interna, que separa a túnica média da túnica adventícia que a envolve. Capilares e vênulas pós-capilares não possuem uma túnica média; nestes pequenos vasos, **pericitos** substituem a túnica média (veja a seção sobre [Capilares](#)).

Túnica Adventícia

A túnica adventícia, a camada mais externa da parede dos vasos, funde-se com o tecido conjuntivo circundante.

Revestindo os vasos na sua superfície externa, está a **túnica adventícia** composta principalmente por fibroblastos, fibras de colágeno do tipo I e fibras elásticas orientadas longitudinalmente. Esta camada torna-se contínua com os elementos do tecido conjuntivo que circundam o vaso. A túnica adventícia costuma ser a camada mais espessa da parede das veias

Vasa Vasorum

Os vasa vasorum fornecem sangue para as paredes musculares dos vasos sanguíneos.

A espessura e a quantidade de músculo dos grandes vasos — a túnica média e a túnica adventícia — impedem que as células constituintes das túnicas sejam nutridas por difusão a partir do lúmen vascular. Estas células são nutridas pelos *vasa vasorum*, pequenas artérias que penetram as paredes do vaso e se ramificam profusamente para irrigar as células localizadas basicamente na túnica média e na túnica adventícia. Em comparação com as artérias, as veias têm mais células que não podem ser supridas com oxigênio e nutrientes por difusão, porque o sangue venoso contém menos oxigênio e nutrientes do que o sangue arterial. Por esta razão, os *vasa vasorum* são mais abundantes nas paredes das veias do que nas das artérias.

Inervação dos Vasos Sangüíneos

Nervos simpáticos suprem os músculos lisos da túnica média com inervação vasomotora.

Uma rede de **nervos vasomotores** do componente simpático do sistema nervoso autônomo inerva as células musculares lisas dos vasos sangüíneos. Estes nervos simpáticos pós-ganglionares amielínicos são responsáveis pela **vasoconstrição** das paredes dos vasos. Como raramente os nervos penetram a túnica média dos vasos, eles não fazem sinapse diretamente com as células musculares lisas. Em vez disso, eles liberam o neurotransmissor **noradrenalina**, que se difunde para a túnica média e age sobre as células musculares lisas próximas. Estes impulsos propagam-se por todas as células musculares lisas através de junções comunicantes (do tipo *gap*), desta maneira coordenando contrações de todas as camadas de células musculares lisas e reduzindo assim o diâmetro do lúmen vascular.

As artérias têm um maior número de nervos vasomotores do que as veias, mas as veias também recebem terminações vasomotoras na túnica adventícia. As artérias que irrigam os músculos esqueléticos também recebem nervos colinérgicos (parassimpáticos) para promover vasodilatação.

Artérias

As artérias são vasos sangüíneos que carregam o sangue a partir do coração.

As artérias são vasos eferentes que transportam sangue do coração para os leitos capilares. As duas maiores artérias que se originam dos ventrículos direito e esquerdo do coração são o tronco pulmonar e a aorta, respectivamente.

O **tronco pulmonar**, logo após sair do coração, ramifica-se nas artérias pulmonares direita e esquerda, que penetram os pulmões para distribuição (no [Capítulo 15](#) são descritas a ramificação e a irrigação sangüínea pulmonares). As artérias coronárias direita e esquerda, as quais irrigam o músculo cardíaco, se originam da aorta quando esta sai do ventrículo esquerdo.

Ao sair do coração, a **aorta** tem um trajeto de modo a formar um arco posterior oblíquo, para em seguida descer pela cavidade torácica, onde envia ramos para a parede do corpo e para as vísceras; ela em seguida penetra a cavidade abdominal, onde envia ramos para a parede do corpo e para as vísceras. A aorta abdominal termina se bifurcando em artérias ilíacas comuns direita e esquerda, na pelve.

Os três maiores troncos arteriais — a artéria braquiocefálica direita, a artéria carótida comum esquerda e a artéria subclávia esquerda — nascem do arco da aorta para suprir os membros superiores e a cabeça e o pescoço. É interessante notar que a artéria carótida comum direita surge do tronco braquiocefálico direito, enquanto a artéria carótida comum esquerda origina-se diretamente do arco da aorta. A ramificação de todas estas artérias em grandes números de artérias cada vez menores se continua até que as paredes dos vasos contenham uma única camada de células endoteliais. Estes vasos resultantes, denominados **capilares**, são os menores elementos vasculares funcionais do sistema cardiovascular.

Classificação das Artérias

As artérias são de três tipos: artérias elásticas (condutoras), artérias musculares (distribuidoras) e arteríolas.

As artérias são classificadas em três tipos principais com base em seu tamanho relativo, características morfológicas, ou em ambos ([Tabela 11-1](#)). Das maiores para as menores, elas são:

- Artérias elásticas (condutoras)
- Artérias musculares (distribuidoras)
- Arteríolas

Tabela 11-1 Características dos Vários Tipos de Artérias

Artéria	Túnica Íntima	Túnica Média	Túnica Adventícia
Artéria elástica (condutora) (p. ex., aorta)	Endotélio com corpúsculos de Weibel-Palade, lâmina basal, camada subendotelial, lâmina limitante elástica interna incompleta pouco evidente	40-70 membranas elásticas fenestradas; células musculares lisas espalhadas entre as membranas elásticas; lâmina elástica externa delgada e pouco evidente; <i>vasa vasorum</i> na metade externa	Delgada camada de tecido conjuntivo fibroelástico, <i>vasa vasorum</i> , vasos linfáticos, fibras nervosas
Artéria muscular (distribuidora) (p. ex., artéria femoral)	Endotélio com corpúsculos de Weibel-Palade, lâmina basal, camada subendotelial, lâmina limitante elástica interna espessa e bastante evidente	Até 40 camadas de células musculares lisas; lâmina e elástica externa espessa e evidente em algumas artérias musculares maiores	Delgada camada de tecido conjuntivo fibroelástico; <i>vasa vasorum</i> não muito proeminentes; vasos linfáticos, fibras nervosas
Arteríola	Endotélio com corpúsculos de Weibel-Palade; lâmina basal, camada subendotelial não muito desenvolvida; lâmina limitante elástica interna bem definida em arteríolas maiores desaparecendo nas menores	Uma ou duas camadas de células musculares lisas	Tecido conjuntivo frouxo, fibras nervosa
Metarteríola	Endotélio, lâmina basal	Células musculares lisas formam esfínteres pré-capilares	Tecido conjuntivo frouxo escasso

Como os vasos diminuem de tamanho de modo contínuo, existem mudanças graduais nas características morfológicas à medida que elas se transformam de um tipo para o outro. Por isso, alguns vasos com características de duas categorias não podem ser incluídos de um modo definido em uma categoria específica.

Artérias Elásticas

Membranas elásticas dispostas de forma concêntrica, denominadas membranas fenestradas, ocupam uma grande parte da túnica média.

A aorta e os ramos que se originam do arco da aorta (a artéria carótida comum e a artéria subclávia), as artérias ilíacas comuns e o tronco pulmonar são artérias elásticas (**condutoras**) (Fig. 11-2). As paredes desses vasos podem ser amareladas no estado fresco, por causa da abundância de elastina.

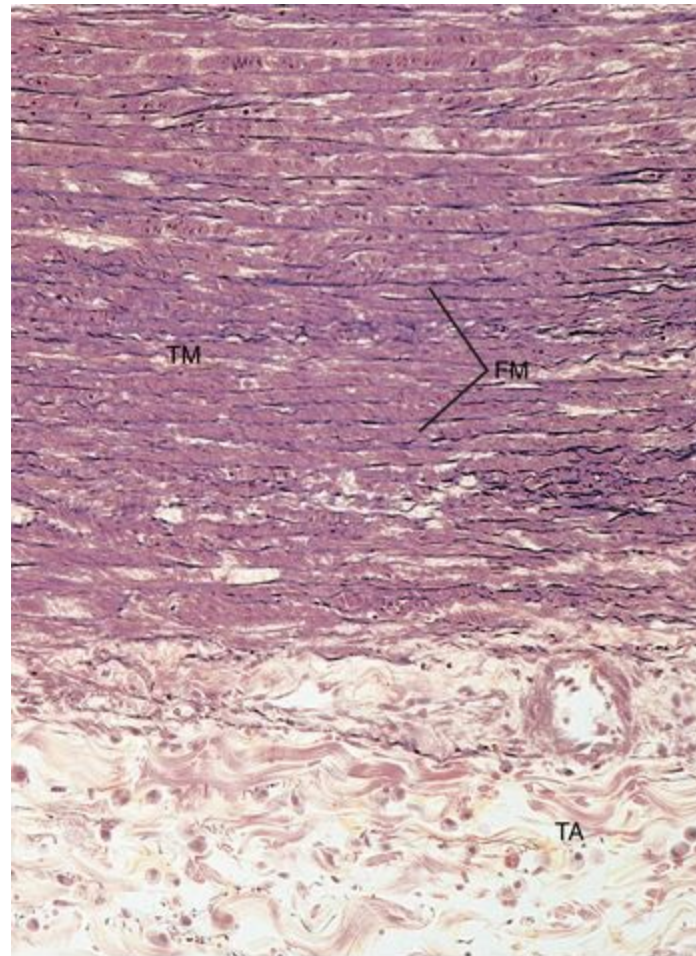


Figura 11-2 Fotomicrografia de uma artéria elástica (132×). Observe as membranas fenestradas (FM), a túnica média (TM) e a túnica adventícia (TA).

A **túnica íntima** das artérias elásticas é constituída por um endotélio sustentado por uma estreita camada subjacente de tecido conjuntivo frouxo contendo poucos fibroblastos, células musculares lisas ocasionais e fibras colágenas. A **lâmina elástica interna** não costuma ser nítida na túnica íntima das artérias elásticas, pois ela é apenas a primeira das muitas lâminas elásticas presentes a seguir na túnica média.

As células endoteliais das artérias elásticas possuem de 10 a 15 μm de largura e 25 a 50 μm de comprimento; seus eixos maiores têm uma orientação paralela ao eixo longitudinal do vaso. Essas células estão ligadas umas às outras principalmente através de junções de oclusão. Suas membranas plasmáticas formam pequenas vesículas, que parecem estar relacionadas ao transporte de água, macromoléculas e eletrólitos. Ocasionalmente prolongamentos abaulados podem se estender da membrana plasmática através da lâmina elástica interna e formar junções comunicantes com células musculares lisas localizadas na túnica média. As células endoteliais contêm **corpúsculos de Weibel-Palade**,

grânulos revestidos por membrana com 0,1 μm de diâmetro e 3 μm de comprimento, que possuem uma matriz densa com elementos tubulares contendo a glicoproteína **fator de von Willebrand**. Este fator, que facilita a agregação e a adesão mútua das plaquetas durante a formação do coágulo, é produzido pela maioria das células endoteliais, mas é armazenado somente nas artérias.

CORRELAÇÕES CLÍNICAS

Pacientes com a **doença de von Willebrand**, um distúrbio hereditário que leva à adesividade defeituosa das plaquetas, possuem um tempo de coagulação prolongado e excesso de sangramento no local de uma lesão.

A **túnica média** das artérias elásticas é constituída por muitas lâminas fenestradas de elastina, conhecidas como **membranas fenestradas**, que se alternam com camadas circulares de células musculares lisas. O número de lâminas elásticas aumenta com a idade; há aproximadamente 40 nos recém-nascidos e 70 nos adultos. Estas membranas fenestradas também aumentam de espessura por causa do depósito continuado de elastina, que constitui grande parte da túnica média; as células musculares lisas são menos abundantes nas artérias elásticas do que em algumas artérias musculares. A matriz extracelular, secretada pelas células musculares lisas, é constituída principalmente por condroitino-sulfato colágeno do tipo III (fibras reticulares) e elastina. A **lâmina limitante elástica externa** também está presente na túnica média.

A **túnica adventícia** das artérias elásticas é relativamente delgada e é composta por tecido conjuntivo frouxo fibroelástico contendo alguns fibroblastos. Os *vasa vasorum* são abundantes na adventícia. Leitos capilares se originam dos *vasa vasorum* e se estendem para os tecidos da túnica média, onde suprem o tecido conjuntivo e as células musculares lisas com oxigênio e nutrientes. As fenestrações das lâminas elásticas permitem alguma difusão de oxigênio e nutrientes para as células da túnica média a partir do fluxo sanguíneo através do lúmen vascular, apesar de a maioria destes nutrientes derivar dos ramos do *vasa vasorum*.

Artérias Musculares

As artérias musculares são caracterizadas por uma espessa túnica média composta principalmente por células musculares lisas.

As artérias musculares (**distribuidoras**) incluem a maioria dos vasos originários da aorta, exceto os grandes troncos que se originam do arco da aorta e da bifurcação terminal da aorta abdominal, que são identificados como artérias elásticas. De fato, a maioria das artérias citadas, mesmo aquelas com um diâmetro de somente 0,1 mm, é classificada como artérias musculares (p. ex., artérias braquial, ulnar, renal). A característica que identifica as artérias musculares é uma túnica média relativamente espessa composta principalmente por células musculares lisas (Fig. 11-3).

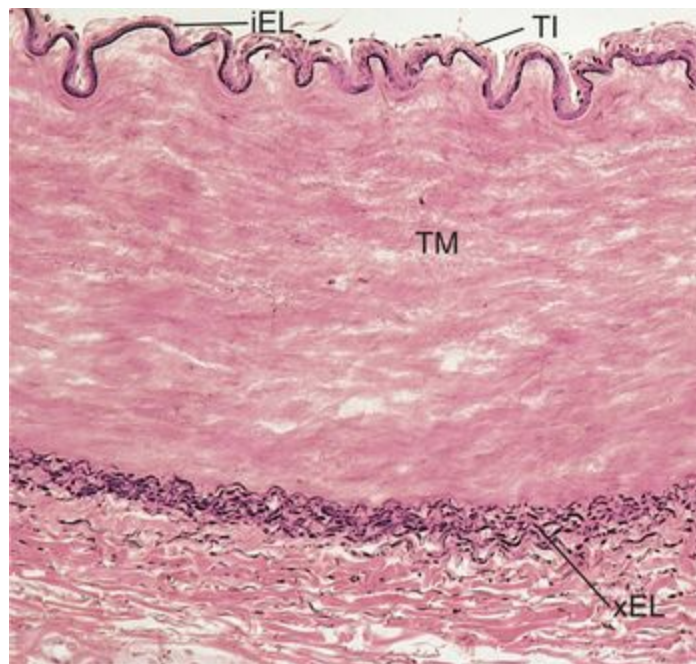


Figura 11-3 Fotomicrografia de uma artéria muscular (132×). Note a túnica íntima (TI), e as lâminas limitantes elásticas interna (iEL) e externa (xEL), dentro da espessa túnica média (TM) e a túnica adventícia (TA)

A **túnica íntima** das artérias musculares é mais delgada do que a das artérias elásticas, mas a camada subendotelial contém poucas células musculares lisas; também, em contraste com as artérias elásticas, a **lâmina limitante elástica interna** das artérias musculares é proeminente e apresenta uma superfície ondulada à qual o endotélio se molda. Ocasionalmente, a lâmina elástica interna está duplicada; isto é denominado **lâmina limitante elástica interna bífida**. Assim como nas artérias elásticas, o endotélio possui prolongamentos que passam pelas fenestrações da lâmina elástica interna e estabelecem junções comunicantes (do *tipo gap*) com as células musculares lisas da túnica média situadas perto da interface com a túnica íntima. Acredita-se que estas junções comunicantes possam acoplar metabolicamente o endotélio com as células musculares lisas.

A **túnica média** das artérias musculares é composta predominantemente por células musculares lisas, mas estas células são consideravelmente menores do que aquelas localizadas nas paredes das vísceras. A maioria das células musculares lisas da túnica média tem orientação circular; entretanto, no local onde a túnica média faz interface com as túnicas íntima e adventícia, alguns feixes de fibras musculares lisas podem estar dispostos longitudinalmente. As artérias musculares de pequeno calibre têm três a quatro camadas de células musculares lisas, enquanto as artérias musculares de maior calibre podem ter até 40 camadas de células musculares lisas dispostas circularmente. O número de camadas celulares diminui à medida que o diâmetro da artéria diminui.

Cada célula muscular lisa está envolvida por uma **lâmina externa** (semelhante a uma **lâmina basal**), embora os prolongamentos das células musculares se estendam através de intervalos da lâmina basal para formar junções comunicantes com outras células musculares, garantindo contrações coordenadas da túnica média. Entremeadas com as camadas de células musculares lisas, há fibras elásticas, fibras de colágeno do tipo III e condroitino-sulfato, todos secretados pelas células

musculares lisas. As fibras de colágeno tipo III (30 nm de diâmetro) dispõem-se em feixes nos espaços intercelulares.

Uma **lâmina limitante elástica externa** é identificada em cortes histológicos de artérias musculares de grande calibre como várias camadas de delgadas lâminas elásticas; nas eletromicrografias, estas lâminas apresentam fenestrações.

A **túnica adventícia** das artérias musculares é constituída por fibras elásticas, fibras colágenas (60 a 100 nm de diâmetro) e substância fundamental constituída principalmente por dermatan-sulfato e heparan-sulfato. Esta matriz extracelular é produzida por fibroblastos na adventícia. As fibras colágenas e elásticas têm uma orientação longitudinal e fundem-se com o tecido conjuntivo circundante. Os *vasa vasorum* e as terminações nervosas amielínicas estão localizados nas regiões mais externas da adventícia. Neurotransmissores liberados nas terminações nervosas se difundem pelas fenestrações da lâmina elástica externa para a túnica média, onde despolarizam algumas das células musculares lisas superficiais. A despolarização propaga-se por todas as células musculares da túnica média através das junções comunicantes.

CORRELAÇÕES CLÍNICAS

O **aneurisma**, uma dilatação em forma de saco da parede de uma artéria (ou menos freqüentemente, de uma veia), resulta da fraqueza da parede vascular e normalmente está relacionado à idade. O aneurisma ocorre na região da parede dos vasos onde, freqüentemente, em conseqüência de aterosclerose, da síndrome de Marfan, da sífilis e da síndrome de Ehlers-Danlos, os componentes do sistema elástico são substituídos por fibras colágenas. A aorta abdominal é o vaso mais comum onde ocorre esse tipo de aneurisma. Quando descoberta, a área dilatada pode ser reparada, mas se não for descoberta e se romper, ocorre uma rápida perda de sangue, podendo resultar na morte do indivíduo.

Arteríolas

As artérias com diâmetro menor que 0,1 mm são consideradas arteríolas.

As arteríolas são os vasos terminais que regulam o fluxo sanguíneo para os leitos capilares. Em cortes histológicos, a espessura da parede de uma arteríola é aproximadamente igual à do diâmetro do seu lúmen (Fig. 11-4). O endotélio da **túnica íntima** é sustentado por uma delgada camada de tecido conjuntivo subendotelial, constituído por colágeno do tipo III e poucas fibras elásticas imersas na substância fundamental. Uma delgada e fenestrada **lâmina limitante elástica interna** está ausente em arteríolas pequenas e arteríolas terminais, mas está presente nas arteríolas maiores (Fig. 11-5). Nas arteríolas de pequeno calibre, a **túnica média** é composta por somente uma camada de células musculares lisas, que envolve totalmente as células endoteliais (Fig. 11-6). Nas arteríolas maiores, a túnica média consiste em duas a três camadas de células musculares lisas. As arteríolas não possuem uma lâmina elástica externa. A **túnica adventícia** das arteríolas é escassa e é representada por tecido

conjuntivo fibroelástico com poucos fibroblastos.

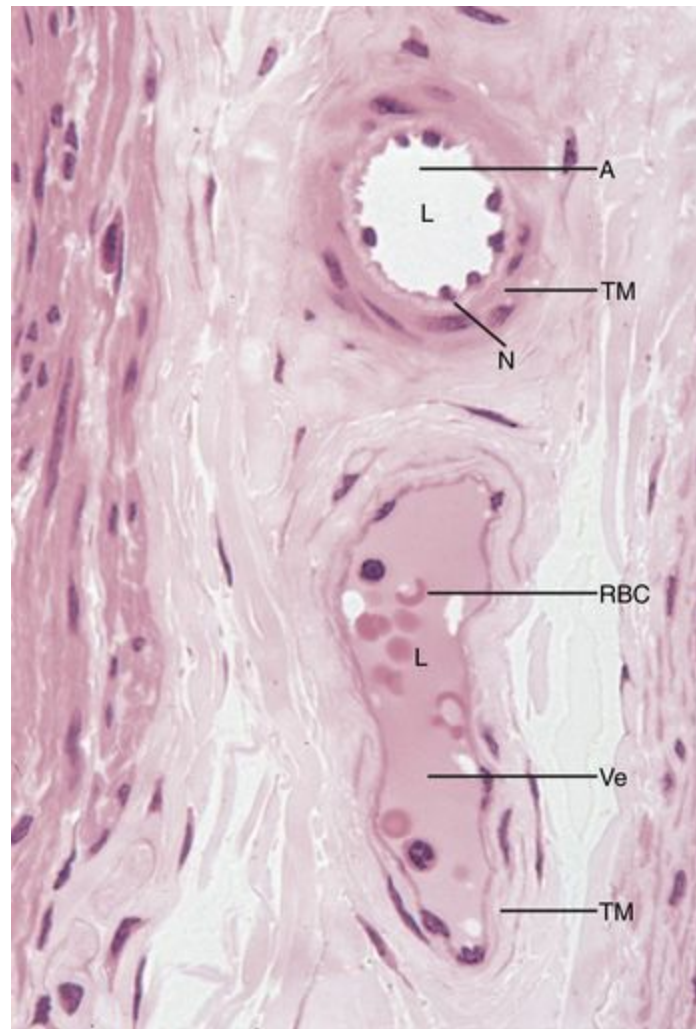


Figura 11-4 Fotomicrografia de uma arteríola e uma vênula contendo células sangüíneas (540×). A arteríola (A) tem um contorno bem delimitado, com uma espessa túnica média (TM). Núcleos de células endoteliais (N) fazem saliência no lúmen (L). A vênula (Ve) apresenta um contorno irregular, com um lúmen também irregular contendo hemácias (RBC). A túnica média desta vênula é bem menos desenvolvida do que a da arteríola.

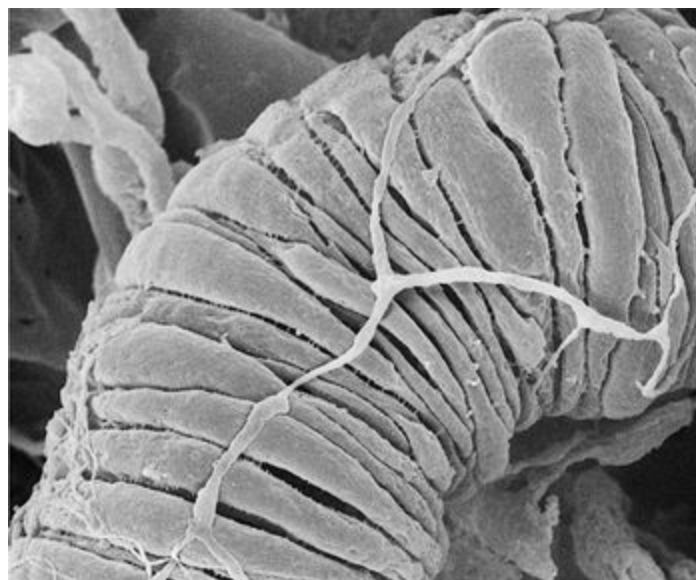


Figura 11-5 Eletromicrografia de uma arteríola.

(De Yamazaki K, Allen TD: *Ultrastructural morphometric study of efferent nerve terminals on murine bone marrow stromal cells, and the recognition of a novel anatomical unit: The “neuro-reticular complex”*. Am J Anat 187:261-276, 1990.)

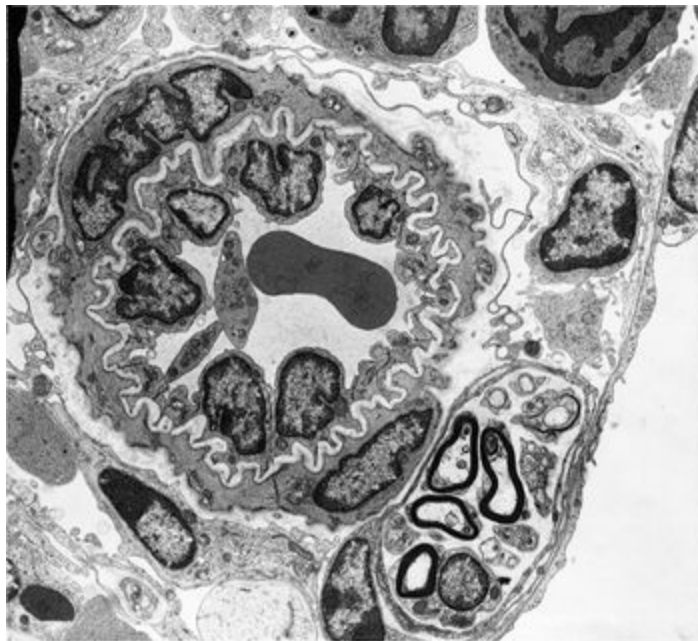


Figura 11-6 Eletromicrografia de varredura de uma arteríola ilustrando sua compacta camada de músculo liso e as fibras nervosas que a acompanham (4.200×).

(De Fujiwara T, Uehara Y: *The cytoarchitecture of the wall and innervation pattern of the microvessels in the rat mammary gland: A scanning electron microscopic observation*. Am J Anat 170:39-54, 1984.)

As arteríolas terminais que suprem de sangue os leitos capilares são denominadas **metarteríolas**. Estruturalmente, elas diferem das arteríolas por sua camada de músculo liso não ser contínua; as células musculares lisas estão separadas, e na extremidade distal do vaso, cada célula muscular lisa circunda o endotélio de um capilar que se origina de uma metarteríola. Acredita-se que esta disposição permite que estas células musculares lisas funcionem com um esfíncter (esfíncter pré-capilar), o qual, ao se contrair, controla desta maneira o fluxo sanguíneo que segue para o leito capilar.

CORRELAÇÕES CLÍNICAS

As paredes dos vasos enfraquecidas por defeitos embriológicos ou lesadas por doenças como a aterosclerose, sífilis ou distúrbios do tecido conjuntivo (p. ex., a **síndrome de Marfan** e a **síndrome de Ehlers-Danlos**) podem se dilatar no local afetado, formando um **aneurisma**. Um enfraquecimento posterior pode causar a rotura do aneurisma, uma condição grave que pode levar à morte.

Estruturas Sensoriais Especializadas das Artérias

As estruturas sensoriais especializadas das artérias incluem o seio carotídeo, o corpo carotídeo e os corpos aórticos.

Três tipos de estruturas sensoriais especializadas estão localizadas nas principais artérias do corpo: os **seios carotídeos**, os **corpos carotídeos**, e os **corpos aórticos**. Terminações nervosas destas estruturas monitoram a pressão e a composição sanguíneas, fornecendo ao encéfalo informações essenciais para o controle dos batimentos cardíacos, respiração e pressão sanguínea.

Seio Carotídeo

O seio carotídeo é um barorreceptor localizado na região da artéria carótida interna distal à bifurcação da artéria carótida comum.

O seio carotídeo é um barorreceptor; ou seja, ele percebe mudanças na pressão sanguínea. Esta estrutura é uma especialização da parede da artéria carótida interna situada logo acima da bifurcação da artéria carótida comum. Neste local, a adventícia deste vaso é relativamente mais espessa e muito rica em terminações nervosas sensoriais originadas do nervo glossofaríngeo (nervo craniano IX). Neste local, a túnica média é relativamente mais delgada, tornando possível a sua distensão durante o aumento da pressão sanguínea; esta distensão estimula as terminações nervosas. Os impulsos aferentes, recebidos pelo centro vasomotor do cérebro, disparam ajustes na vasoconstrição, o que resulta na manutenção de uma pressão sanguínea adequada. Pequenos barorreceptores adicionais estão localizados na aorta e em alguns dos grandes vasos.

Corpo Carotídeo

O corpo carotídeo funciona como um quimiorreceptor, monitorando as mudanças dos níveis de oxigênio e dióxido de carbono, assim como a concentração dos íons hidrogênio.

Uma pequena estrutura oval, denominada corpo carotídeo, está localizada na bifurcação da artéria carótida comum. O corpo carotídeo possui terminações nervosas quimiorreceptoras especializadas, responsáveis pelo monitoramento das mudanças dos níveis de oxigênio e de dióxido de carbono, assim como da concentração sanguínea de H^+ . O corpo carotídeo, com 3 a 5 mm de diâmetro, é constituído por múltiplos grupos de células palidamente coradas, envolvidas por tecido conjuntivo. Nas eletromicrografias, distinguem-se claramente dois tipos de células parenquimatosas: as **células glômicas (tipo I)** e **células da bainha (tipo II)**.

As **células glômicas** têm um núcleo grande e o conjunto normal de organelas. Elas se caracterizam pela presença de vesículas densas, com 60 a 200 nm de diâmetro, que se assemelham às vesículas localizadas nas células cromafins da medula da supra-renal. Os prolongamentos celulares contêm microtúbulos orientados longitudinalmente, vesículas de centro denso e poucas pequenas vesículas elétron-lucentes. Estes prolongamentos entram em contato com outras células glômicas e com células endoteliais dos capilares.

As **células da bainha** são mais complexas e têm longos prolongamentos que envolvem quase completamente os prolongamentos das células glômicas. O núcleo destas células é irregular e contém mais heterocromatina do que os das células glômicas; além disso, as células da bainha não contêm vesículas elétron-densas. Ao penetrarem os grupos de células glômicas, as terminações nervosas perdem suas células de Schwann e se tornam cobertas pelas células da bainha, de modo bastante semelhante a células gliais, que formam bainhas em fibras no sistema nervoso central.

Os corpos carotídeos contêm catecolaminas (assim como as células da medula da supra-renal e dos paragânglios), mas não se sabe se eles produzem hormônios. Os nervos glossofaríngeo e vago inervam o corpo carotídeo com numerosas fibras aferentes. Em algumas sinapses, as células glômicas parecem funcionar como corpos celulares de neurônios présinápticos, mas as relações específicas ainda são desconhecidas.

Corpos Aórticos

Os corpos aórticos estão localizados no arco da aorta, entre a artéria subclávia direita e a artéria carótida comum direita, e entre a artéria carótida comum esquerda e a artéria subclávia esquerda. Sua estrutura e funções são semelhantes às dos corpos carotídeos.

Regulação da Pressão Sangüínea Arterial

A pressão arterial é regulada pelo centro vasomotor do encéfalo.

O coração, que atua como uma bomba cardiovascular, descansa entre cada contração, criando, desta maneira, uma explosão pressurizada de sangue que inicialmente entra nas artérias elásticas, dirige-se para as artérias musculares e para as arteríolas, e finalmente para os capilares, os quais irrigam os tecidos. O **centro vasomotor** do cérebro responde ao monitoramento contínuo da pressão sangüínea através do controle do **tônus vasomotor**, ou estado de contração constante das paredes dos vasos, o qual é modulado através de vasoconstrição e de vasodilatação. A **vasoconstrição** é realizada pelos **nervos vasomotores** do sistema nervoso simpático; a **vasodilatação** é uma função do sistema parassimpático. Durante a vasodilatação, a acetilcolina das terminações nervosas da parede dos vasos inicia a liberação de **óxido nítrico (NO)** a partir das células endoteliais, que se difunde para as células musculares lisas, as quais ativam o sistema de monofosfato cíclico de guanosina (cGMP), resultando no relaxamento das células musculares, dilatando assim o lúmen do vaso.

As células musculares lisas das artérias têm receptores para outras substâncias, além do neurotransmissor noradrenalina. Quando a pressão sangüínea está baixa, os rins secretam a enzima **renina**, que cliva o **angiotensinogênio** circulante no sangue, formando a **angiotensina I**. Este vasoconstritor suave é convertido em **angiotensina II** pela enzima conversora da angiotensina (ECA), a qual se localiza na membrana plasmática luminal das células do endotélio dos capilares (especialmente dos pulmões). A angiotensina II é um potente vasoconstritor que inicia a contração do músculo liso, desta maneira reduzindo o diâmetro do lúmen vascular, o que resulta no aumento da pressão sangüínea. Quadros graves de hemorragia induzem a liberação hipofisária do **hormônio antidiurético (ADH)**, ou **vasopressina**, que é outro potente vasoconstritor.

A estrutura das artérias elásticas permite a distensão de sua parede durante a **sístole** (contração do coração), seguida pela retração de suas paredes durante a **diástole** (distensão do coração), ajudando a manter constantes a pressão e o fluxo sangüíneo. As artérias musculares que se ramificam a partir das artérias elásticas distribuem sangue para o corpo e estão sujeitas a constantes mudanças de diâmetro, resultantes da vasoconstrição e vasodilatação. A fim de auxiliar na acomodação destas mudanças, a túnica adventícia funde-se frouxamente com o tecido conjuntivo circundante, prevenindo, desta maneira, restrições aos vasos durante as contrações e expansões para mudanças na pressão do sangue.

A localização da artéria também determina a espessura das várias túnicas. Por exemplo, a espessura da túnica média nas artérias da perna é maior do que a das artérias do membro superior. Isto se dá em resposta à pressão continuada resultante da força da gravidade. Além disso, as artérias coronárias, rias, que irrigam o coração, são artérias de alta pressão e, como tais, possuem uma túnica média espessa. Por outro lado, as artérias da circulação pulmonar estão sob baixa pressão; por isso, a túnica média destes vasos é mais delgada.

Capilares

Os capilares se originam das extremidades terminais das arteríolas (Fig. 11-7), que se ramificam e se anastomosam formando um leito (rede) capilar entre as arteríolas e as vênulas. A microscopia eletrônica revelou três tipos de capilares: (1) **contínuos** (Fig. 11-8), (2) **fenestrados** e (3) **sinusoidais** (Fig. 11-12). As diferenças entre eles são discutidas mais adiante.

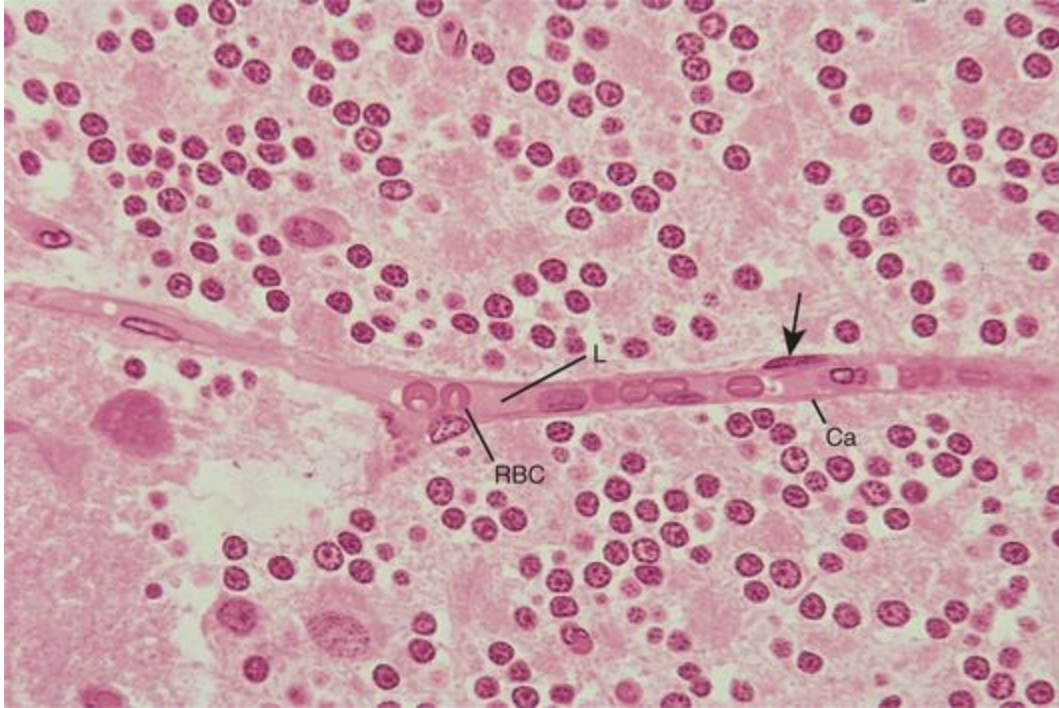


Figura 11-7 Fotomicrografia de um capilar do cerebelo de macaco (270×). Um capilar (Ca) está presente no campo histológico, e hemácias (RBC) são evidentes em seu lúmen (L). Note o núcleo (*seta*) de uma célula endotelial fazendo saliência para o interior do lúmen.

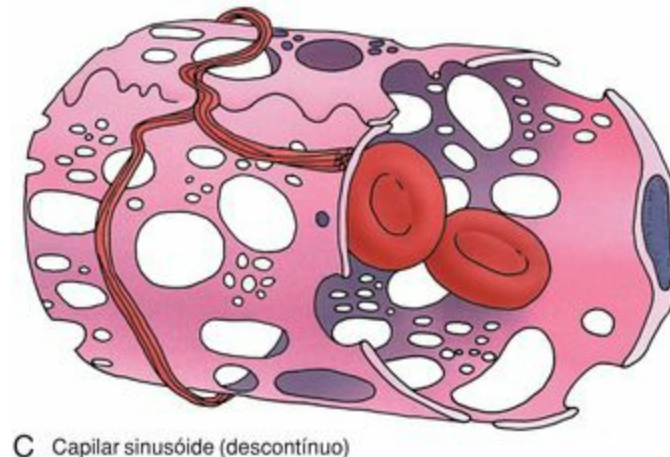
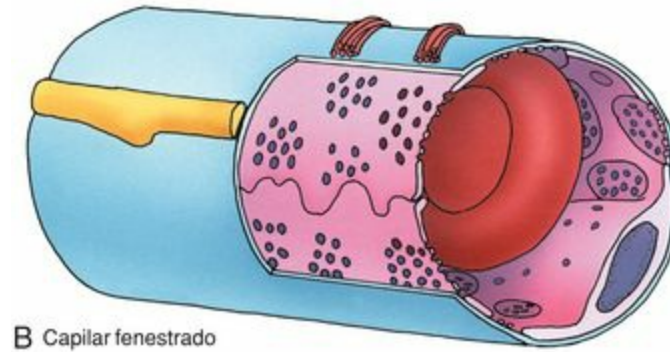
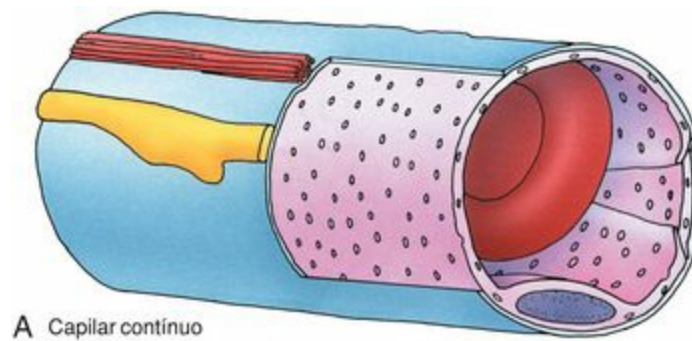


Figura 11-12 Esquema dos três tipos de capilares: contínuo, fenestrado e sinusóide.

CORRELAÇÕES CLÍNICAS

Alterações Vasculares Normais e Patológicas

As artérias elásticas (de grande calibre) continuam a crescer até cerca dos 25 anos de idade, embora exista um espessamento progressivo de suas paredes e um aumento no número de lâminas elásticas. Nas artérias musculares, a partir da meia-idade, aumentam os depósitos de colágeno e proteoglicanos em suas paredes, reduzindo assim a sua flexibilidade. Os vasos coronários são os primeiros a sofrer os efeitos do envelhecimento, com a túnica íntima apresentando as maiores mudanças relacionadas à idade. Estas modificações naturais são semelhantes às mudanças regressivas observadas na arteriosclerose (endurecimento das artérias).

Arteriosclerose

Artérias de pequeno calibre e arteríolas, especialmente as dos rins, são propensas ao tipo mais comum de arteriosclerose, apresentando um espessamento hialino ou concêntrico, o qual é associado freqüentemente à hipertensão e/ou diabetes.

Aterosclerose

As maiores artérias — incluindo as artérias coronárias, artérias carótidas e as principais artérias do cérebro, entre outras — são suscetíveis à aterosclerose, uma doença precursora do infarto do coração e do acidente vascular cerebral. A aterosclerose caracteriza-se por infiltrações de material lipídico mole não-celular na parede da túnica íntima; estas infiltrações podem reduzir de modo apreciável o diâmetro do lúmen, mesmo aos 25 anos de idade. Não está claro se estas condições são fisiológicas ou manifestações de um processo patológico. Entretanto, as placas fibrosas que se formam na túnica íntima de pessoas com mais idade são patológicas.

A camada de células musculares lisas da túnica média de uma pessoa saudável se renova, mas quando o endotélio é lesado, as plaquetas, que se acumulam no local, liberam o **fator de crescimento derivado das plaquetas** (PDGF) estimulando a proliferação das células musculares lisas. Em consequência, estas células começam a ficar carregadas com lipídios ricos em colesterol, os quais estimulam as células musculares a produzir mais colágeno e proteoglicanos, dando início a um ciclo que leva ao espessamento da túnica íntima. Isto lesa ainda mais o endotélio, levando à necrose, o que atrai mais plaquetas, levando à coagulação e, finalmente, à formação de um trombo que pode ocluir o vaso neste local ou cair na circulação geral e ocluir um vaso ainda mais perigoso (p. ex., uma artéria coronária ou um vaso cerebral).

A patogênese dessa doença ainda não é bem conhecida, apesar de teorias de pesquisas atuais apontarem para o papel do colesterol, das lipoproteínas e de alguns mitógenos. Uma correlação entre os níveis de colesterol sanguíneo e doença cardiovascular é estabelecida, mas recentemente as pesquisas apontam que a **proteína C-reativa (PCR)**, sintetizada pelo fígado, pode ser usada como um marcador de inflamação. Além disso, a PCR parece ser um indicador mais preciso do risco de doenças cardiovasculares. As estatinas, as quais têm sido usadas extensivamente para a redução dos níveis sanguíneos de colesterol, reduzindo assim o risco de doença cardíaca, também têm mostrado reduzir os níveis de PCR. Este fato é importante, porque a resposta à inflamação é tão crítica na doença cardíaca quanto os níveis elevados de colesterol. Assim, há um fator comum entre inflamação e doença cardiovascular.

Estrutura Geral dos Capilares

Os capilares, compostos por uma única camada de células endoteliais, são os menores vasos sangüíneos.

Os capilares são os menores canais vasculares, com aproximadamente 50 μm de comprimento e diâmetro de 8 a 10 μm . Os capilares são formados por uma camada única de células endoteliais pavimentosas arranjadas em forma de tubo, com o eixo longo destas células orientado no mesmo sentido do fluxo sangüíneo. Estas células endoteliais são achatadas, com extremidades afiladas que chegam a uma espessura de 0,2 μm ou menos, embora um núcleo elíptico se projete para o lúmen do capilar. O citoplasma contém um aparelho de Golgi, poucas mitocôndrias, algum retículo endoplasmático granular (REG) e ribossomas livres (Fig. 11-9; veja também a Fig. 11-8). Filamentos intermediários (9 a 11 nm), localizados em torno da zona perinuclear, variam quanto à composição. Por exemplo, em algumas células, os filamentos intermediários são compostos por **desmina**, enquanto em outras estes filamentos são compostos por **vimentina**, sendo que algumas células endoteliais contêm ambas as espécies de filamentos. Estes filamentos dão sustentação estrutural às células endoteliais, mas o significado de sua variação é desconhecido.

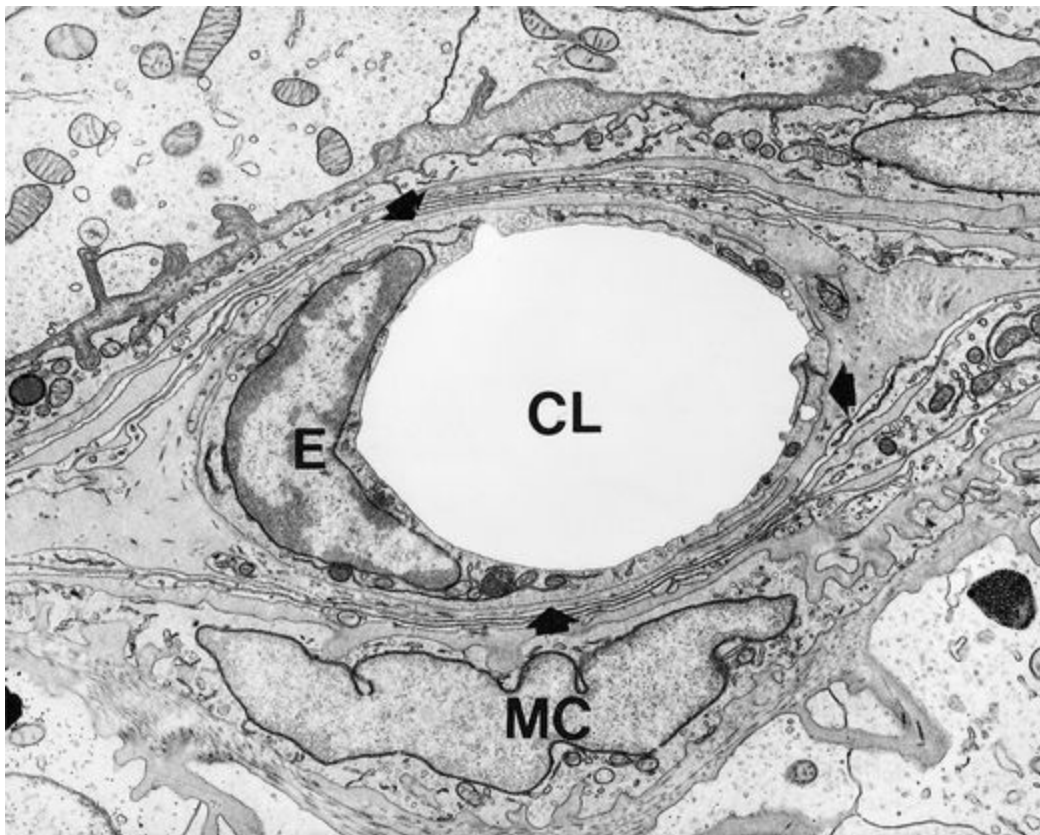


Figura 11-9 Eletromicrografia de um capilar contínuo do testículo de um hamster. CL, lúmen do capilar; MC, célula mióide; E, núcleo da célula endotelial. As *setas* representam a lâmina basal.

(De Meyerhofer A, Hikim APS, Bartke A, Russel LD: *Changes in the testicular microvasculature during photoperiod-related seasonal transition from reproductive quiescence to reproductive activity in the adult golden hamster. Anat Rec* 224:495-507, 1989.)

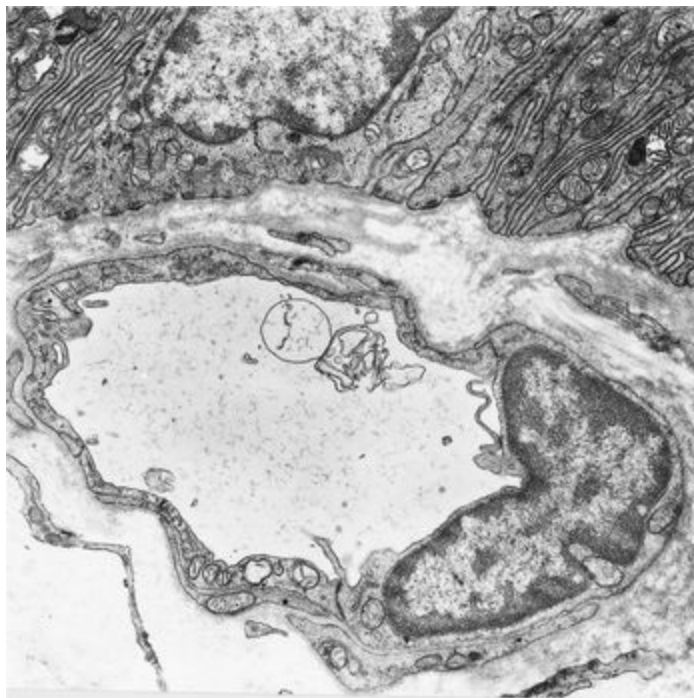


Figura 11-8 Eletromicrografia de um capilar contínuo na glândula salivar submandibular de rato (13.000×). O pericito compartilha a lâmina basal da célula endotelial.

(De Sato A, Miyoshi S: *Morphometric study of the microvasculature of the main excretory duct subepithelia of the rat parotid, submandibular, and sublingual salivary glands. Anat Rec* 226:288-294, 1990.)

O grande número de vesículas revestidas por membrana associadas a toda a membrana plasmática constitui uma característica identificadora dos capilares. Estas vesículas podem estar num arranjo simples, duas vesículas separadas podem se fundir, ou várias vesículas podem estar fundidas, formando um canal transitório. No local em que as células endoteliais são mais delgadas, uma única vesícula pode ir da membrana plasmática adluminal (voltada para o lúmen), se espalhar através do citoplasma e chegar à membrana plasmática abluminal (voltada para o meio extravascular), ou seja, até o lado oposto da célula endotelial.

As células endoteliais dos capilares estão enroladas formando um tubo, dando ao lúmen um diâmetro que varia de 8 a 10 μm mas que permanece constante por toda a extensão do capilar. Este diâmetro é suficiente para permitir a passagem livre de células individuais do sangue, sem que o lúmen seja obstruído. Embora nem todos os leitos capilares estejam abertos ao mesmo tempo, o aumento da demanda inicia a abertura de mais leitos, aumentando desta maneira o fluxo sangüíneo para atender às necessidades fisiológicas. A superfície externa das células endoteliais está envolvida por uma lâmina basal secretada pelas próprias células endoteliais (Fig. 11-9). Quando observadas em corte transversal, as paredes endoteliais que formam pequenos capilares se mostram constituídas por uma célula endotelial, enquanto porções de duas ou três células endoteliais contribuem para formar a parede dos capilares maiores. Nas proximidades de suas junções celulares, as células endoteliais tendem a se sobrepor, formando uma **prega marginal** que se projeta para o lúmen. As células endoteliais estão unidas por **faixas de oclusão**, que são tipos menos extensos de **junções de oclusão**.

Pericitos estão localizados ao longo da superfície externa da parede dos capilares e das pequenas vênulas, onde parecem circundá-los (Figs. 11-10 e 11-11). Estas células têm longos prolongamentos primários, localizados ao longo do eixo maior do capilar, e dos quais surgem prolongamentos secundários que envolvem o capilar e formam algumas poucas **junções comunicantes** com as células endoteliais. Os pericitos compartilham da lâmina basal das células endoteliais. Os pericitos possuem um complexo de Golgi pouco desenvolvido, mitocôndrias, REG, microtúbulos e filamentos que se estendem para os prolongamentos. Estas células também contêm tropomiosina, isomiosina e proteínaquinase, todas relacionadas com o processo de contração que regula o fluxo de sangue através dos capilares. Além disso, como foi discutido no [Capítulo 6](#), após lesões, os pericitos podem sofrer diferenciação tornando-se células musculares lisas e células endoteliais das paredes de arteríolas e de vênulas.

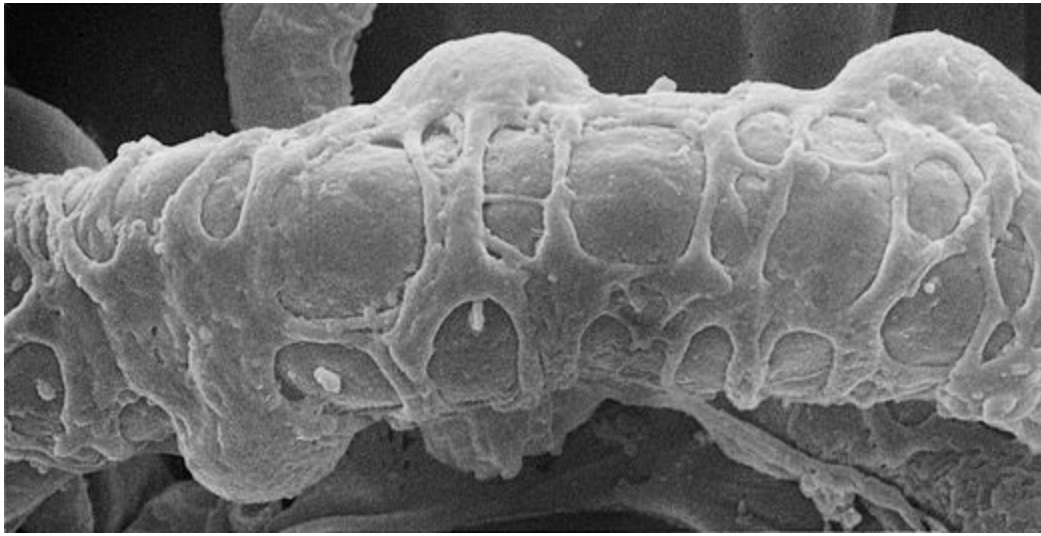


Figura 11-10 Eletromicrografia de varredura de um capilar mostrando pericitos em sua superfície (5.000×).

(De Fujiwara T, Uehara Y: The cytoarchitecture of the wall and innervation pattern of the microvessels in the rat mammary gland: A scanning electron microscopic observation. Am J Anat 170:39-54, 1984.)

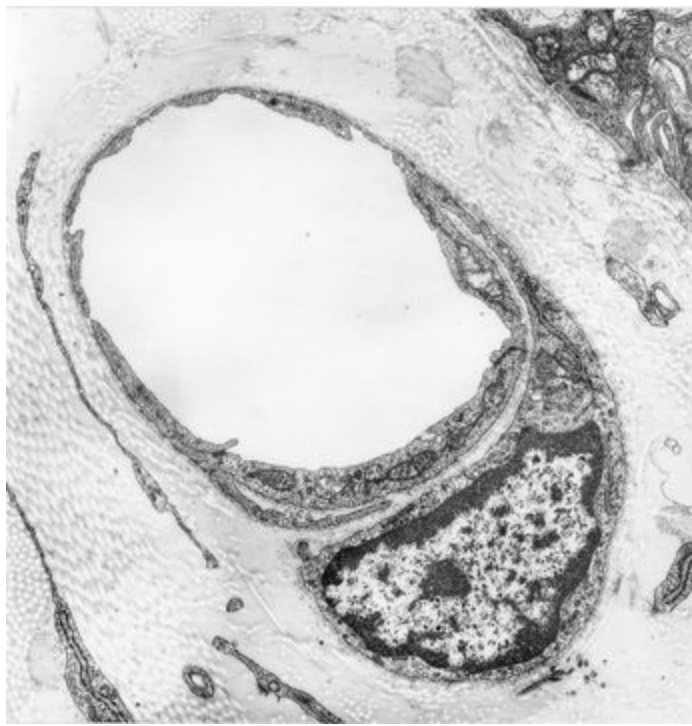


Figura 11-11 Eletromicrografia de um capilar fenestrado e seu pericito em corte transversal. Note que as células endoteliais e o pericito do capilar compartilham a mesma lâmina basal.

(De Sato A, Miyoshi S: Morphometric study of the microvasculature of the main excretory duct subepithelia of the rat parotid, submandibular, and sublingual salivary glands. Anat Rec 226:288-294, 1990.)

Classificação dos Capilares

Os capilares são de três tipos: (1) contínuos, (2) fenestrados e (3) sinusoidais ([Fig. 11-12](#)). Eles diferem por sua localização e estrutura.

Capilares Contínuos

Os capilares contínuos não têm poros nem fenestras em sua parede.

Os capilares contínuos estão presentes nos tecidos muscular, nervoso e conjuntivo; no tecido cerebral, eles são classificados como capilares contínuos modificados. As junções entre as suas células endoteliais são do tipo **faixas de oclusão**, as quais impedem a passagem de muitas moléculas, formando a barreira hematoencefálica. Substâncias como aminoácidos, glicose, nucleosídeos e purinas cruzam a parede dos capilares através de transporte mediado por carreadores. Nestas células, os sistemas de transporte possuem uma polaridade, de modo que a $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$ fica localizada somente na membrana plasmática adluminal (voltada para o lúmen). Há evidências de que a regulação desta barreira está localizada dentro das células endoteliais, mas é influenciada por produtos formados pelos astrócitos associados aos capilares.

Capilares Fenestrados

Os capilares fenestrados possuem poros (fenestras) em suas paredes, os quais são cobertos por diafragmas.

Os capilares fenestrados têm **poros** (ou **fenestras**) em suas paredes, que se apresentam com 60 a 80 nm de diâmetro e são cobertos por um diafragma. Estes capilares são encontrados no pâncreas nos intestinos e nas glândulas endócrinas.

Os poros nos capilares fenestrados são cobertos por diafragmas muito finos. Quando observados após processamento por sombreamento com platina-carbono, o diafragma apresenta oito fibrilas que se irradiam de uma área central e formam canais em forma de cunha, cada um com uma abertura de cerca de 5,5 nm. Estes complexos poro-diafragma apresentam um espaçamento regular com cerca de 50 nm de distância entre eles, mas estão localizados em grupos; desta maneira, a maior parte da parede endotelial dos capilares fenestrados não tem fenestras ([Fig. 11-12B](#)). Uma exceção é o **glomérulo renal**, composto por capilares fenestrados sem diafragma.

Capilares Sinusóides

Os capilares sinusóides possuem células endoteliais e lâmina basal descontínuas e contêm muitas fenestras grandes sem diafragma, aumentando as trocas entre o sangue e o tecido.

Os canais vasculares em certos órgãos do corpo, que incluem a medula óssea, o fígado, o baço, órgãos linfóides e algumas glândulas endócrinas, são denominados **sinusóides**, largos canais sangüíneos irregulares que se adaptam ao formato da estrutura na qual estão localizados. A conformação peculiar de um sinusóide é determinada pelos componentes do parênquima do órgão no meio dos quais se forma, durante a organogênese.

Por causa de sua localização, os capilares sinusóides têm um diâmetro aumentado de 30 a 40 μm ([Fig. 11-12C](#)). Eles também contêm muitas fenestras grandes sem diafragma; a parede endotelial pode ser descontínua, assim como a lâmina basal, permitindo uma maior troca entre o sangue e os

tecidos. Os sinusóides são revestidos por endotélio. Em alguns órgãos, o endotélio é delgado e contínuo (como em alguns órgãos linfóides); em outros, ele pode ter áreas contínuas misturadas com áreas com fenestradas (como nas glândulas endócrinas). Embora as células endoteliais não possuam vesículas pinocitóticas, macrófagos podem estar localizados tanto no interior quanto ao longo da parede externa do endotélio.

Regulação do Fluxo Sangüíneo no Leito Capilar

Anastomoses Arteriolo-venulares

As anastomoses arterio-venulares são conexões vasculares diretas entre arteríolas e vênulas que desviam o sangue sem que ele passe por um leito capilar.

A maioria das artérias termina como arteríolas em leitos capilares, os quais lançam o sangue em vênulas para o seu retorno para o lado venoso do sistema cardiovascular. Entretanto, em muitas partes do corpo, a arteríola simplesmente se comunica com um canal venoso (vênula), formando uma anastomose arteriovenosa. As estruturas das extremidades arterial e venosa da anastomose arteríola-venular são semelhantes às de uma arteríola e uma vênula, respectivamente, enquanto o segmento intermediário tem uma túnica média espessada e uma camada subendotelial composta por células poligonais alargadas, que são células musculares lisas modificadas, dispostas longitudinalmente.

Quando as anastomoses arteríolo-venulares estão fechadas, o sangue passa através do leito capilar; quando estes desvios estão abertos, uma grande parte do sangue deixa de passar pelo leito capilar e flui pelas anastomoses. Estes desvios são úteis para a termorregulação e são abundantes na pele. Os segmentos intermediários das anastomoses arteríolo-venulares são ricamente inervados com nervos adrenérgicos e colinérgicos. Enquanto a maioria dos nervos periféricos é controlada, de certa forma, por estímulos ambientais locais, os nervos das anastomoses arteríolo-venulares são controlados pelo sistema termorregulador do encéfalo.

Glomos

Os leitos ungueais e as pontas dos dedos das mãos e dos pés são vascularizados por glomos. O glomo é um pequeno órgão oval que recebe uma arteríola desprovida de lâmina elástica e dotada de uma camada de células musculares lisas ricamente inervadas que circundam o lúmen do vaso, controlando assim o fluxo sangüíneo para a região antes de desembocar em um plexo venoso. Não é completamente compreendido todo o complexo do glomo.

Canal Central

As metarteríolas formam a porção proximal de um canal central e canais preferenciais formam a porção distal do canal central.

O fluxo de sangue do sistema arterial é controlado por **metarteríolas** (com esfíncteres pré-capilares) ou por **arteríolas terminais**. Assim, as metarteríolas formam a porção proximal de um canal central, enquanto a porção distal deste é formada pelo **canal preferencial ou direto**, uma estrutura que recebe este nome porque não possui esfíncteres pré-capilares. Os canais preferenciais drenam o leito capilar e lançam o sangue em **pequenas vênulas (vênulas-pós-capilares)** do sistema venoso (Fig. 11-13). Quando os esfíncteres pré-capilares estão contraídos, o sangue flui através dos canais centrais, desviando-se do leito capilar e entrando diretamente nas vênulas.

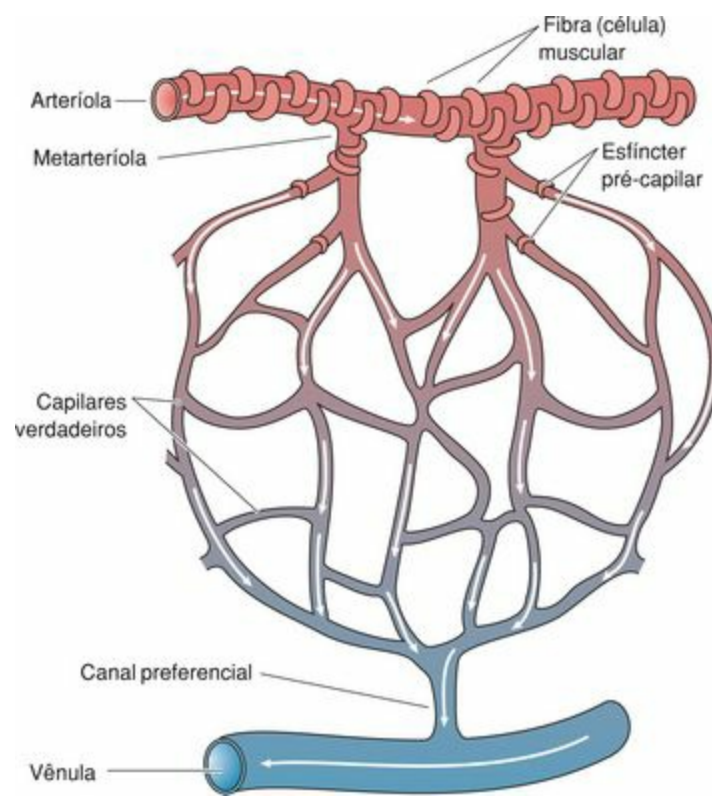


Figura 11-13 Esquema do controle do fluxo sanguíneo através de um leito capilar. O canal central, constituído pela metarteríola no lado arteriolar e pelo canal preferencial no lado venular, pode desviar o sangue do leito capilar através do fechamento dos esfíncteres pré-capilares.

Histofisiologia dos Capilares

Capilares são regiões nas quais o fluxo sanguíneo é muito lento, permitindo a realização de trocas de materiais entre o sangue circulante e o tecido conjuntivo extravascular.

As células endoteliais dos capilares podem apresentar dois sistemas distintos de poros: os **pequenos poros** (~9 a 11 nm de diâmetro) e os **grandes poros** (~50 a 70 nm de diâmetro). Os poros menores parecem ser descontinuidades entre as junções intercelulares endoteliais. Os grandes poros são representados por fenestras e vesículas transportadoras. Oxigênio, dióxido de carbono e glicose podem se difundir ou ser transportados através da membrana plasmática, em seguida difundindo-se pelo citoplasma e finalmente cruzando a membrana plasmática abluminal e atingindo o espaço extravascular. Água e moléculas hidrófilas (~1,5 nm) simplesmente se difundem através destas junções intercelulares.

Moléculas hidrossolúveis com diâmetro menor do que 11 nm são transportadas da membrana plasmática *adluminal* (voltada para o lúmen) para a membrana plasmática *abluminal* (do lado extravascular, oposto ao lúmen) através de numerosas vesículas revestidas por membranas adjacentes à membrana plasmática. Este processo é chamado de **transcitose** (Fig. 11-14) porque o material atravessa toda a célula em vez de permanecer dentro dela¹. Nos capilares contínuos, as substâncias são captadas por vesículas abertas localizadas na membrana plasmática *adluminal*. Estas vesículas são então transportadas através do citoplasma para a membrana plasmática *abluminal*, com a qual elas se fundem e lançam seu conteúdo no espaço extravascular. Este é um processo eficiente, porque o número de vesículas nestas células endoteliais pode exceder 1.000/mm². Parece que estas vesículas fazem parte de uma população estável proveniente do aparelho de Golgi através de um mecanismo de renovação por fusão-fissão.

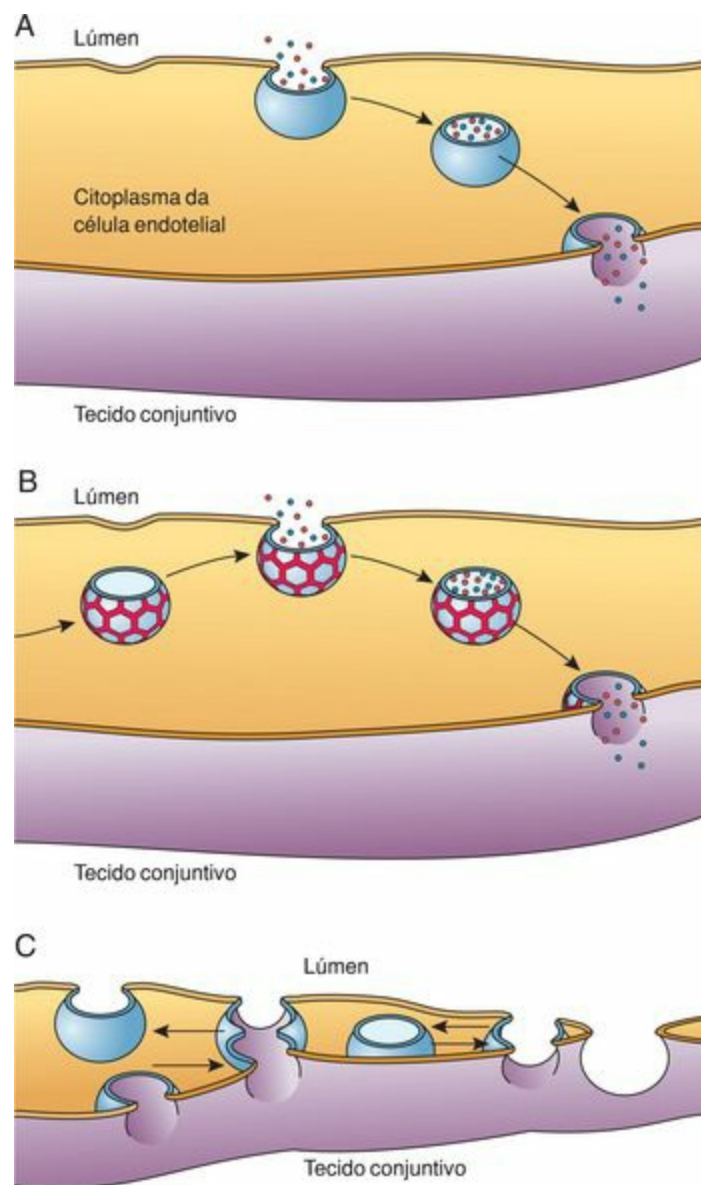


Figura 11-14 Esquema dos vários métodos de transporte através do endotélio capilar. **A**, Vesículas de transatose, as quais se formam na superfície luminal, atravessam a célula endotelial e liberam seu conteúdo na superfície oposta nos espaços do tecido conjuntivo. **B**, Vesículas derivadas da rede *trans*-Golgi, possuindo revestimento de clatrina e moléculas receptoras, fundem-se com a superfície luminal das células endoteliais e capturam ligantes específicos a partir do lúmen capilar. Em seguida, estas vesículas se destacam e atravessam a célula endotelial, fundem-se com a membrana da superfície oposta e liberam seu conteúdo no tecido conjuntivo. **C**, Nas regiões onde as células endoteliais estão extremamente delgadas, as vesículas de transatose (ou as vesículas derivadas da rede *trans*-Golgi) podem se fundir umas com as outras e formar fenestrações transitórias, que ocupam toda a espessura da célula endotelial, possibilitando aos materiais seguirem seu trajeto entre o lúmen e o tecido conjuntivo.

(A-C, Adaptado de Simionescu N, Simionescu M: In Ussing H, Bindslev N, Sten-Knudsen O [eds]: *Water Transport Across Epithelia*. Copenhagen, Munksgaard, 1981.)

Os leucócitos saem da corrente sangüínea e entram no espaço extravascular passando através das junções intercelulares por meio de um processo denominado **diapedese**. A **histamina** e a

bradicinina, cujos níveis estão aumentados durante os processos inflamatórios, aumentam a permeabilidade capilar, causando assim a passagem de um excesso de fluido para o espaço extravascular. Este excesso de fluido extravascular leva ao intumescimento dos tecidos e é conhecido como **edema**.

As células endoteliais dos capilares também secretam um número de substâncias, incluindo **fibronectina, laminina e colágenos dos tipos III, IV e V**, sendo que todas são liberadas no interior e tornam-se parte da matriz extracelular. Além disso, as células endoteliais produzem várias outras substâncias importantes relacionadas à **coagulação, ao tônus do músculo liso vascular, à circulação dos linfócitos e ao movimento dos neutrófilos**.

Uma substância vasoconstritora, a **endotelina I**, secretada por células endoteliais dos capilares, se liga às células musculares lisas dos vasos. Ela age como um agente hipertensivo, mantendo as células musculares lisas contraídas durante longos períodos, elevando assim a pressão sanguínea. Apesar de a endotelina I ser muito mais efetiva do que a angiotensina II, não está claro como seus efeitos se difundem.

Moléculas de adesão (L-selectina e β_2 -integrinas), expressas na membrana plasmática de leucócitos em migração se ligam a receptores da membrana plasmática das células endoteliais dos capilares nos locais de inflamação. Os leucócitos aderidos ao endotélio em seguida entram nos espaços do tecido conjuntivo, onde realizam suas funções no processo inflamatório. A **prostaciclina**, um potente vasodilatador e inibidor da agregação plaquetária, também é liberada pelos capilares.

Além dessas funções, os capilares também desempenham um papel de manutenção na conversão de substâncias como serotonina, noradrenalina, bradicinina, prostaglandinas e trombina em compostos inativos.

As enzimas na superfície luminal das células endoteliais dos capilares no tecido adiposo degradam as lipoproteínas em triglicerídeos e ácidos graxos para o armazenamento nos adipócitos.

Veias

Veias são vasos que levam o sangue de volta para o coração.

Na extremidade distal dos capilares se iniciam pequenas vênulas, o começo do retorno venoso, as quais conduzem o sangue dos órgãos e tecidos de volta para o coração. Estas vênulas lançam seu conteúdo em veias maiores e este processo continua à medida que os vasos vão se tornando cada vez maiores enquanto retornam ao coração. Em razão de as veias excederem as artérias não somente em número, mas geralmente também possuem calibres maiores, quase 70% do volume total do sangue está nestes vasos. Em cortes histológicos, as veias seguem paralelamente às artérias; entretanto, suas paredes em geral estão colabadas pelo fato de serem mais delgadas e menos elásticas do que a parede das artérias, pois o retorno venoso é um sistema de baixa pressão.

Classificação das Veias

As veias são classificadas em três grupos, com base em seu diâmetro e espessura de sua parede: de pequeno, médio e grande calibres.

A estrutura das veias não é necessariamente uniforme, mesmo nas veias de mesmo tamanho, ou na mesma veia em toda a sua extensão. As veias são descritas como possuindo as mesmas três camadas que as artérias (túnicas íntima, média e adventícia) (Tabela 11-2). Apesar de a túnica média não ser bem desenvolvida, os componentes de tecido conjuntivo das veias são mais desenvolvidos do que nas artérias. Em algumas áreas do corpo, nas quais as estruturas contendo as veias as protegem da pressão (retina, meninges, placenta, pênis), as veias têm pouco ou nenhum músculo liso em suas paredes; além disso, o limite entre a túnica íntima e a túnica média da maioria das veias não é claramente distinguível.

Tabela 11-2 Características das Veias

Tipo	Túnica Íntima	Túnica Média	Túnica Adventícia
Veias de grande calibre	Endotélio; lâmina basal, valvas em algumas; tecido conjuntivo subendotelial	Tecido conjuntivo; células musculares lisas	Feixes de células musculares lisas orientadas longitudinalmente; células musculares estriadas cardíacas próximas à sua entrada no coração; camadas de fibras colágenas com fibroblastos
Veias de pequeno e médio calibres	Endotélio, lâmina basal; valvas em algumas; tecido conjuntivo subendotelial	Fibras reticulares e elásticas, algumas células musculares lisas	Camadas de fibras colágenas com fibroblastos
Vênulas	Endotélio, lâmina basal (pericitos em vênulas pós-capilares)	Ausente em vênulas pericíticas; tecido conjuntivo esparsos e poucas células musculares lisas em vênulas musculares	Algum colágeno e poucos fibroblastos

Vênulas e Veias de Pequeno Calibre

As vênulas são semelhantes porém maiores que os muscula-capilares; vênulas musculares maiores células possuem musculares lisas em vez de pericitos.

À medida que o sangue flui do leito capilar, ele é descarregado em **vênulas pós-capilares**, que possuem de 15 a 20 µm de diâmetro. Suas paredes são semelhantes às dos capilares, com um delgado endotélio envolvido por fibras reticulares e pericitos (Fig. 11-4). Os pericitos das vênulas pós-capilares formam uma intrincada rede frouxa envolvendo o endotélio. Nas vênulas musculares (> 1 mm de diâmetro) os pericitos são substituídos inicialmente por células musculares lisas dispersas;

em seguida, conforme o diâmetro da vênula aumenta, as células musculares lisas diminuem o espaçamento entre elas, formando uma camada contínua nas vênulas musculares e em veias de pequeno calibre. Ocorre intercâmbio de substâncias entre os espaços do tecido conjuntivo e o lúmen do vaso não somente nos capilares, mas também nas vênulas pós-capilares, cujas paredes são ainda mais permeáveis. De fato, este é o local preferido para a migração dos leucócitos da corrente sanguínea para os espaços teciduais (Fig. 11-15). Estes vasos respondem a agentes farmacológicos como a histamina e a serotonina.

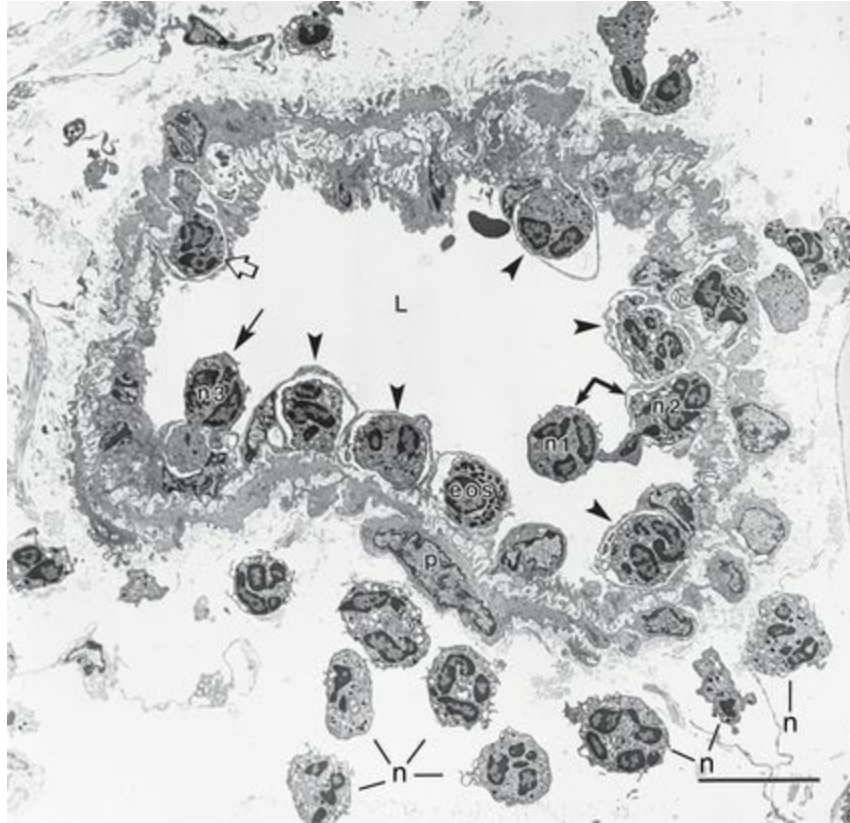


Figura 11-15 Eletromiografia de uma vênula pós-capilar ou pericítica da pele de uma cobaia colhida 60 minutos após a injeção intradérmica de *N*-formil-metionil-leucil-fenilalanina a 10^{-5} M. Muitos neutrófilos e um único eosinófilo (eos) foram capturados em vários estágios de adesão e de extravasamento através do endotélio vascular e dos *pericitos* (p) subjacentes. Dois neutrófilos (*setas unidas*), um ainda no lúmen e outro atravessando parcialmente o endotélio, estão unidos por prolongamentos. Um outro neutrófilo (*seta longa*) projetou um prolongamento citoplasmático até uma célula endotelial subjacente. Outros neutrófilos (*pontas de setas*) e o eosinófilo cruzaram a barreira da célula endotelial, mas permanecem superficiais em relação aos pericitos, formando abaulamentos que fazem saliência no lúmen do vaso (L). Ainda um outro neutrófilo (*seta aberta*), que já cruzou o endotélio, estendeu um prolongamento para dentro da lâmina basal e faz uma indentação no pericito subjacente. Outros neutrófilos (n) cruzaram as barreiras das células endoteliais e dos pericitos e já penetraram o tecido conjuntivo circundante. Barra, 10 μ m.

(Modificado de Feng D, Nagy JA, Pyne K, et al: Neutrophils emigrate from venules by a transendothelial cell pathway in response to FMLP. *J Exp Med* 187:903-915, 1998.)

As células endoteliais das vênulas localizadas em certos órgãos linfóides são cubóides, em vez de pavimentosas, e são chamadas de **vênulas de endotélio alto** (HEV, *High-endothelium venules*). Estas vênulas funcionam no reconhecimento e segregação de linfócitos através de receptores específicos situados na sua superfície luminal, assegurando que linfócitos específicos migrem para as regiões adequadas do parênquima linfóide.

Veias de Médio Calibre

As veias de médio calibre têm menos de 1 cm de diâmetro.

Veias de médio calibre são as que drenam a maior parte das regiões do corpo, inclusive a maior parte das extremidades. Sua túnica íntima inclui o endotélio e sua lâmina basal e fibras reticulares. Algumas vezes, uma rede elástica circunda o endotélio, mas estas fibras elásticas não chegam a formar lâminas características de uma lâmina limitante elástica interna. As células musculares lisas da túnica média estão organizadas em uma camada frouxa entremeada por fibras colágenas e elásticas. A túnica adventícia, a mais espessa das túnicas, é constituída por feixes de fibras colágenas e fibras elásticas dispostas longitudinalmente, juntamente com poucas células musculares lisas dispersas.

Veias de Grande Calibre

As veias de grande calibre retornam o sangue venoso advindo das extremidades, da cabeça, do fígado e da parede do corpo diretamente para o coração.

As veias de grande calibre incluem as veias cavas, pulmonares, porta, renal, jugular interna, ilíaca e ázigo. A túnica íntima das veias de grande calibre é semelhante à das veias de médio calibre, exceto que as grandes veias têm uma espessa camada subendotelial de tecido conjuntivo contendo fibroblastos e uma rede de fibras elásticas. Apesar de somente algumas das veias principais (como as veias pulmonares) terem uma camada de músculo liso bem desenvolvida, a maioria destas veias não possui uma túnica média; esta é substituída por uma túnica adventícia bem desenvolvida. Uma exceção é representada pelas veias superficiais das pernas, que possuem uma parede muscular bem definida, talvez para resistir à distensão causada pela gravidade.

A túnica adventícia das veias de grande calibre contém muitas fibras elásticas, abundantes fibras colágenas e *vasa vasorum*, enquanto a veia cava inferior possui células musculares lisas dispostas longitudinalmente na sua túnica adventícia. Quando as veias pulmonares e as veias cavas se aproximam do coração, sua adventícia passa a apresentar algumas células musculares estriadas cardíacas.

Valvas das Veias

As valvas venosas são constituídas por dois folhetos, cada um composto por uma delgada prega da túnica íntima, que sai da parede e se projeta para o lúmen.

Muitas veias de médio calibre possuem valvas que funcionam prevenindo o refluxo do sangue. Estas valvas são especialmente abundantes nas veias das pernas, onde elas atuam contra a força da gravidade. Uma valva venosa é composta por dois folhetos, cada um contendo uma delgada prega da túnica íntima se projetando da parede para o lúmen. Os delgados folhetos estão estruturalmente reforçados por fibras colágenas e elásticas, que são contínuas com as da parede. Quando o sangue flui para o coração, as cúspides das valvas curvam-se na direção do fluxo sanguíneo para o coração. O refluxo do sangue força as cúspides a se aproximarem uma da outra, bloqueando desta maneira o fluxo retrógrado.

CORRELAÇÕES CLÍNICAS

Veias varicosas são veias anormalmente dilatadas e tortuosas, que geralmente afetam as pessoas com idade mais avançada. Esta condição é o resultado da perda do tônus muscular, da degeneração da parede dos vasos e da incompetência das valvas. Veias varicosas também podem ocorrer na extremidade inferior do esôfago (**varizes esofágicas**) ou na região terminal do canal anal (hemorróidas).

Coração

O coração é uma bomba do sistema cardiovascular composta por quatro câmaras.

A parede muscular do coração (**miocárdio**) é composta pelo tecido muscular estriado cardíaco (**Cap. 8**). O coração é constituído por quatro câmaras: dois átrios, que recebem sangue, e dois ventrículos, que expellem o sangue do coração (**Fig. 11-16**). As **veias cavas superior e inferior** trazem o sangue venoso sistêmico de volta para o **átrio direito** do coração. Daí, o sangue passa pela **valva atrioventricular direita (valva tricúspide)** para o **ventrículo direito**. Com a contração ventricular, o sangue do ventrículo direito é bombeado para o **tronco pulmonar**, um grande vaso que se bifurca em artérias pulmonares direita e esquerda, que levam sangue desoxigenado para os pulmões para a realização das trocas gasosas. O sangue oxigenado advindo dos pulmões retorna para o coração através das **veias pulmonares**, que desembocam no **átrio esquerdo**. Deste, o sangue passa pela **valva atrioventricular esquerda (valva bicúspide ou mitral)** e entra no **ventrículo esquerdo**. Novamente, a contração ventricular expelle o sangue do ventrículo esquerdo para a aorta, da qual partem muitos ramos que levam o sangue para os tecidos do corpo.

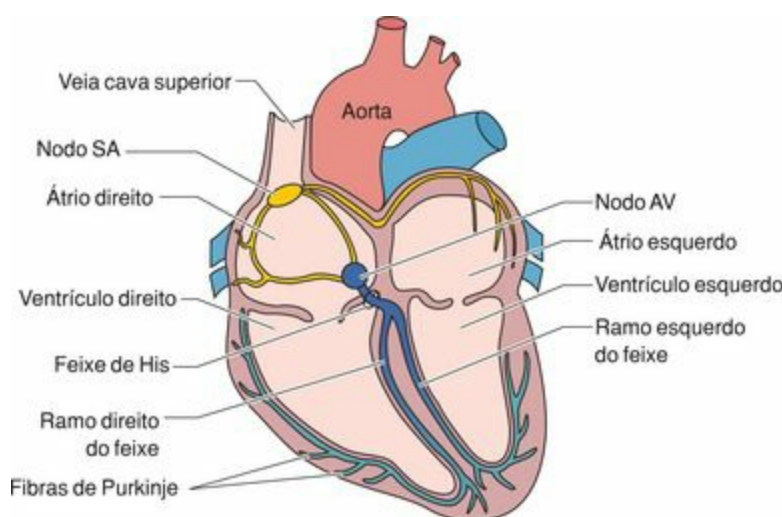


Figura 11-16 Esquema do coração mostrando as localizações dos nodos sinoatrial (SA) e atrioventricular (AV), das fibras de Purkinje e do feixe de His.

As valvas atrioventriculares impedem o refluxo do sangue ventricular para os átrios, enquanto as **valvas semilunares**, localizadas no tronco pulmonar e na aorta próximos à sua origem, impedem o refluxo do sangue destes vasos para o coração.

Camadas da Parede do Coração

As três camadas que constituem a parede do coração são: o **endocárdio**, o **miocárdio** e o **epicárdio**, homólogos à túnica íntima, túnica média e túnica adventícia, respectivamente, dos vasos sanguíneos.

Endocárdio

O endocárdio, uma camada formada por um endotélio (epitélio simples pavimentoso) e pelo tecido conjuntivo subendotelial, reveste o lúmen do coração.

O endocárdio é contínuo com a túnica íntima dos vasos sanguíneos que entram e saem do coração. Ele é constituído por um **endotélio**, que consiste em um epitélio simples pavimentoso, e por uma camada subjacente de tecido conjuntivo fibroelástico com fibroblastos esparsos. Mais profundamente, situa-se uma camada de tecido conjuntivo denso, rico em fibras elásticas misturadas com células musculares lisas. Abaixo do endocárdio, encontra-se uma **camada subendocárdica** de tecido conjuntivo frouxo, que contém pequenos vasos sanguíneos, nervos e fibras de Purkinje do sistema de condução do coração. A camada subendocárdica constitui o limite do endocárdio, através do qual esta túnica se liga ao endomísio do músculo cardíaco.

CORRELAÇÕES CLÍNICAS

Crianças que tiveram **febre reumática** podem desenvolver, mais tarde, **doença reumática da valva cardíaca**, devido à cicatrização fibrótica das valvas durante o episódio da febre reumática. Esta doença se desenvolve porque as valvas podem não se fechar (incompetência) ou se abrir (estenose) adequadamente, por causa da redução da elasticidade. A **valva bicúspide (mitral)** é mais comumente afetada, seguida da **valva aórtica**.

Miocárdio

A espessa camada média do coração (miocárdio) é composta por células musculares estriadas cardíacas.

O miocárdio, a camada intermediária e mais espessa das três camadas do coração, é constituído por células musculares estriadas cardíacas dispostas em espirais complexas ao redor dos orifícios das câmaras. Certas células musculares estriadas cardíacas promovem a fixação do miocárdio ao esqueleto fibroso do coração, outras são especializadas para secreções endócrinas, e ainda outras são especializadas na geração ou condução dos impulsos cardíacos.

A frequência cardíaca (~70 batimentos por minuto) é controlada pelo **nó** ou **nodo sinoatrial (marcapasso)**, localizado na junção da veia cava superior com o átrio direito (**Fig. 11-16**). Estas células musculares cardíacas nodais especializadas podem se despolarizar espontaneamente 70 vezes por minuto, criando um impulso que se espalha pelas paredes da câmara atrial, através de vias internodais até o **nó** ou **nodo atrioventricular**, localizado na parede septal, logo acima da valva

tricúspide. Células musculares cardíacas modificadas do nodo atrioventricular, reguladas por impulsos provenientes do nodo sinoatrial, transmitem sinais para o miocárdio dos ventrículos através do feixe atrioventricular (feixe de **His**). As fibras do feixe atrioventricular passam pelo septo interventricular conduzindo o impulso para o músculo cardíaco, produzindo assim uma contração rítmica. O feixe atrioventricular segue um trajeto através do tecido conjuntivo subendocárdico, sendo constituído por grandes células musculares cardíacas modificadas, formando as **fibras de Purkinje** (Fig. 11-17), as quais transmitem os impulsos para as células musculares estriadas cardíacas localizadas no ápice do coração (as fibras de Purkinje não devem ser confundidas com as *células de Purkinje*, que são neurônios do córtex cerebelar). Deve-se observar que embora o sistema nervoso autônomo não inicie os batimentos cardíacos, ele modula a frequência e o volume dos batimentos cardíacos. A estimulação dos nervos simpáticos acelera a frequência cardíaca, enquanto a estimulação dos nervos parassimpáticos diminui a frequência cardíaca.

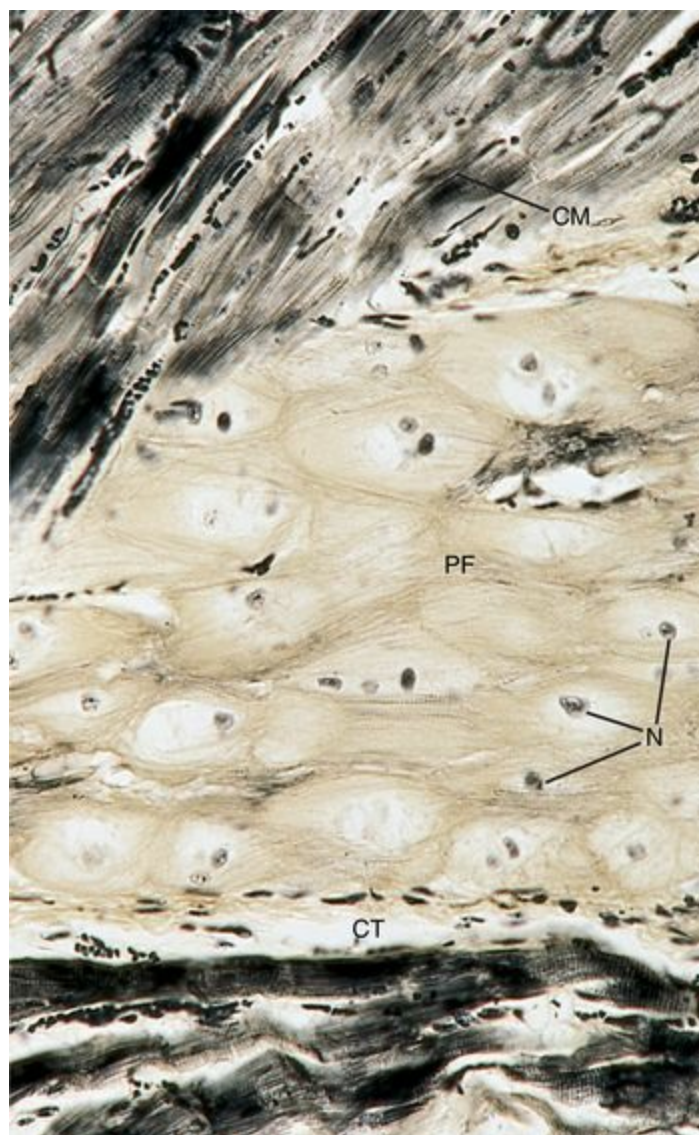


Figura 11-17 Fotomicrografia de fibras de Purkinje. O músculo cardíaco (CM) aparece muito escuro, enquanto as fibras de Purkinje (PF) com seu núcleo solitário (N) aparecem fracamente coradas. Delicados elementos de tecido conjuntivo (CT) circundam as fibras de Purkinje (270×).

Células musculares cardíacas especializadas, localizadas primariamente na parede atrial e no septo interventricular, produzem e secretam um conjunto de pequenos peptídeos (Fig. 11-18). Estes incluem a **atriopeptina**, **polipeptídeo natriurético atrial**, **cardiodilatina** e **cardionatrina**, que são liberados nos capilares circundantes. Estes hormônios auxiliam na manutenção de fluidos e no balanço eletrolítico, e diminuem a pressão sangüínea.

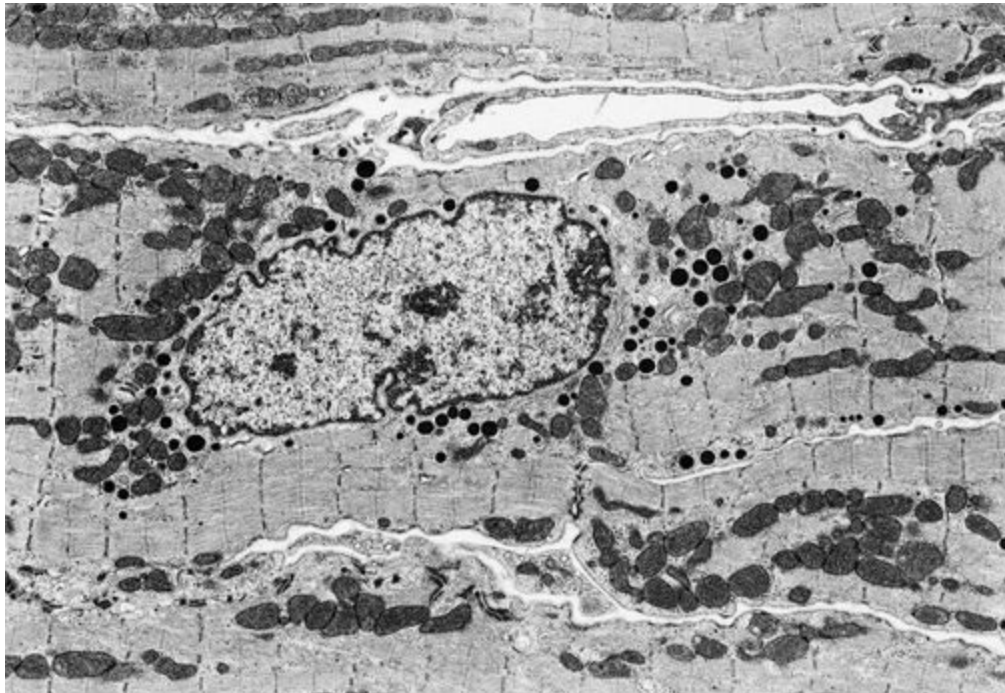


Figura 11-18 Eletromicrografia de uma célula muscular estriada cardíaca contendo aglomerados de vesículas com peptídeo natriurético atrial.

(De Mifune H, Suzuki S, Honda J, et al: Atrial natriuretic peptide [ANP]: A study of ANP and its mRNA in cardiocytes, and of plasma ANP levels in non-obese diabetic mice. Cell Tissue Res 267: 267-272, 1992.)

Epicárdio

O epicárdio representa o homólogo da túnica adventícia dos vasos sangüíneos.

O epicárdio, a camada mais externa da parede do coração, também é denominado **camada visceral do pericárdio** (constituída por um epitélio simples pavimentoso denominado **mesotélio**). A camada subepicárdica de tecido conjuntivo frouxo contém os vasos coronários, nervos e gânglios. Ela também é a região na qual a gordura é armazenada na superfície do coração. Nas raízes dos vasos que entram e saem do coração, o pericárdio visceral torna-se contínuo com a camada serosa do pericárdio parietal. Estas duas camadas do pericárdio delimitam a cavidade pericárdica, um espaço contendo uma pequena quantidade de fluido seroso, que lubrifica a camada fibrosa do pericárdio (pericardio parietal ou fibroso) e o pericárdio visceral (ou epicárdio).

CORRELAÇÕES CLÍNICAS

A infecção na cavidade pericárdica, chamada **pericardite**, limita gravemente os batimentos cardíacos porque o espaço fica obliterado por adesões entre o pericárdio visceral (epicárdio) e a (camada fibrosa do pericárdio).

Esqueleto Fibroso Cardíaco

O esqueleto fibroso do coração, constituído por tecido conjuntivo denso não modelado, inclui três componentes principais:

Os **anéis fibrosos**, formados em torno da base da aorta, da artéria pulmonar e dos orifícios atrioventriculares

↳ **trígono fibroso**, formado primariamente na vizinhança da área da cúspide da valva aórtica

↳ **septo membranáceo**, que constitui a porção superior do septo interventricular

Além de proporcionar uma sustentação estrutural para o coração e locais de inserção para o músculo cardíaco, o esqueleto fibroso do coração proporciona uma descontinuidade entre o miocárdio dos átrios e dos ventrículos, assegurando, desse modo, um batimento rítmico e cíclico do coração, controlado pelo mecanismo de condução dos feixes atrioventriculares.

CORRELAÇÕES CLÍNICAS

A **doença isquêmica cardíaca (doença coronariana)**, que ocorre predominantemente em pessoas mais idosas, está relacionada à **aterosclerose dos vasos coronários** que irrigam o miocárdio. Com a redução do lúmen dos vasos coronários pelas placas ateroscleróticas, o paciente pode sentir dor referida e pressão na região do peito, denominadas **angina pectoris**, por causa da falta de oxigênio. O estreitamento continuado resultará na isquemia da parede do coração, que pode ser fatal se não for tratada. A angioplastia é a modalidade atual de tratamento invasivo inicial para as artérias parcialmente ocluídas.

SISTEMA VASCULAR LINFÁTICO

O sistema vascular linfático é constituído por vasos que recolhem o excesso de fluido intersticial e o levam de volta para o sistema cardiovascular.

O sistema vascular linfático é constituído por uma série de vasos que retiram o excesso de fluido extracelular (**linfa**) dos espaços intersticiais dos tecidos e o devolvem para o sistema cardiovascular. Os vasos linfáticos estão presentes por todo o corpo, exceto no sistema nervoso central e em algumas outras áreas, que incluem a órbita, ouvido interno, epiderme, cartilagem e tecido ósseo. Ao contrário do sistema cardiovascular, que contém uma bomba (o coração) e promove a circulação do sangue em um sistema *fechado*, o sistema vascular linfático é um sistema *aberto* no qual não há bomba nem circulação de fluido.

O sistema vascular linfático começa nos tecidos do corpo como **capilares linfáticos** em fundo de saco ou fundo cego ([Fig. 11-19](#)), os quais simplesmente agem como campos de drenagem para o excesso de líquido intersticial. Os capilares linfáticos lançam seu conteúdo em **vasos linfáticos**, que desembocam em vasos sucessivamente maiores até chegarem a um dos dois **ductos linfáticos**. Ambos os ductos lançam a linfa na porção venosa do sistema cardiovascular na junção das veias jugular interna e subclávia.

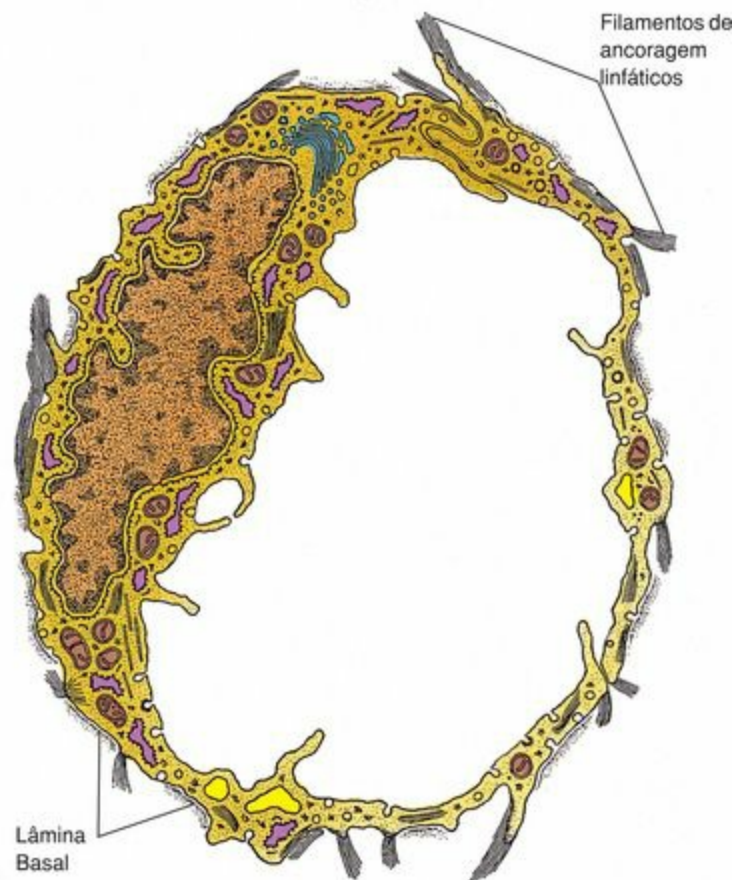


Figura 11-19 Esquema da ultra-estrutura de um capilar linfático.

(De Lentz TL: *Cell Fine Structure: An Atlas of Drawings of Whole-Cell Structure*. Philadelphia, WB Saunders, 1971.)

Linfonodos estão interpostos ao longo do trajeto dos vasos linfáticos, e a linfa precisa passar por eles para ser filtrada. **Vasos linfáticos aferentes** lançam a linfa nos linfonodos, onde ela percorre um labirinto de canais revestidos por células reticulares, que se dispõem na parede destes canais de forma semelhante a um endotélio e contendo também macrófagos abundantes. Nestes locais, a linfa é filtrada e limpa de material particulado. Linfócitos são acrescentados à linfa à medida que ela sai dos linfonodos através dos **vasos linfáticos eferentes**, finalmente atingindo um ducto linfático. Os linfonodos são discutidos no [Capítulo 12](#).

Capilares e Vasos Linfáticos

Os capilares linfáticos são constituídos por uma única camada de células endoteliais extremamente achatadas e uma lâmina basal incompleta.

Os capilares linfáticos, vasos de paredes delgadas e em fundo cego, são constituídos por uma camada única de células endoteliais muito atenuadas e uma lâmina basal incompleta (Fig. 11-20). As células endoteliais se sobrepõem umas às outras em alguns lugares, mas existem fendas intercelulares que permitem fácil acesso ao lúmen do vaso. Estas células não têm fenestras e não estabelecem junções de oclusão umas com as outras. Feixes de **filamentos de ancoragem linfáticos** (5 a 10 nm de diâmetro) terminam na membrana plasmática abluminal. Acredita-se que estes filamentos possam desempenhar um papel mantendo a patência do lúmen destes vasos delicados.

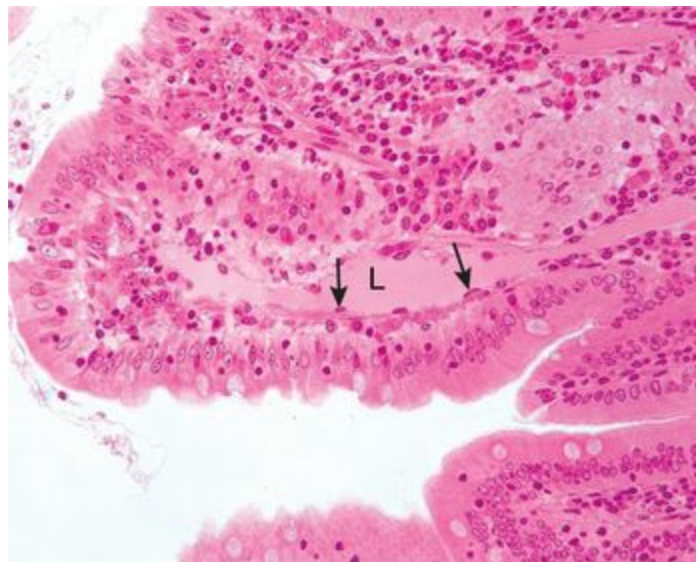


Figura 11-20 Fotomicrografia de um vaso linfático no eixo de tecido conjuntivo frouxo de uma vilosidade do intestino delgado; este vaso linfático é conhecido como quilífero central (L) (270×). Observe o endotélio que reveste o quilífero (*setas*).

Vasos linfáticos de pequeno e médio calibres se caracterizam por possuírem valvas com espaçamento próximo. Os grandes vasos linfáticos assemelham-se estruturalmente às pequenas veias, exceto por seus lumens serem maiores e suas paredes mais finas. Os grandes vasos linfáticos têm uma delgada camada de fibras elásticas abaixo do endotélio e uma fina camada de células musculares lisas. Esta camada de músculo liso é coberta por fibras elásticas e colágenas que se fundem com o tecido conjuntivo circundante, assemelhando-se muito a uma túnica adventícia. Apesar de alguns histologistas descreverem túnicas semelhantes às dos vasos sangüíneos, a maioria não concorda, por não haver limites nítidos entre as camadas e as paredes serem muito variadas.

Ductos Linfáticos

Os ductos linfáticos são semelhantes às grandes veias; eles lançam seu conteúdo nas grandes veias do pescoço.

Os ductos linfáticos, cuja estrutura se assemelha à das grandes veias, são os dois vasos coletores finais do sistema vascular linfático. O curto **ducto linfático direito** se abre no sistema venoso na junção das veias jugular interna e subclávia direitas. O maior, o **ducto torácico**, começa no abdome como a **cisterna do quilo**, e ascende através do tórax e do pescoço para desembocar na junção das veias jugular interna e subclávia esquerdas. O ducto linfático direito recolhe a linfa do quadrante superior direito do corpo, enquanto o ducto torácico recolhe a linfa do restante do corpo.

A túnica íntima dos ductos linfáticos é constituída por um endotélio e várias camadas de fibras elásticas e colágenas. Na interface com a túnica média há uma camada condensada de fibras elásticas que se assemelha a uma lâmina elástica interna. Estão presentes na túnica média camadas de músculo liso em disposições longitudinal e circular. A túnica adventícia contém células musculares lisas orientadas longitudinalmente e fibras colágenas que se fundem com o tecido conjuntivo circundante. Penetrando nas paredes do ducto torácico, existem pequenos vasos homólogos aos *vasa vasorum* das artérias.

CORRELAÇÕES CLÍNICAS

Células de tumores malignos (especialmente carcinomas) se difundem pelo corpo através dos vasos linfáticos. Quando as células malignas chegam a um linfonodo, elas se tornam mais lentas e multiplicam-se lá, finalmente formando uma metástase, ou seja, um tumor em local secundário. Por isso, na remoção cirúrgica de um crescimento canceroso, o exame dos linfonodos e a remoção tanto dos linfonodos aumentados como dos vasos linfáticos associados daquele trajeto são essenciais para a prevenção do crescimento secundário do tumor.

¹ N. do R. C.: O mecanismo de transcitose é uma forma de transporte de macromoléculas realizado por diversos tipos celulares, onde ocorre transferência de material entre dois diferentes domínios da membrana plasmática sem que haja consumo do material transportado pela célula, o que o diferencia dos mecanismos típicos de endocitose (fagocitose e pinocitose), em que a célula degrada o material que fora englobado

Sistema Imunológico (Tecido Linfóide)

O sistema linfóide é responsável pela defesa imunológica do corpo. Alguns de seus órgãos componentes — **linfonodos, timo e baço** — são envolvidos por uma cápsula de tecido conjuntivo, enquanto que outros componentes, membros do **sistema linfóide difuso**, não são encapsulados. As células do sistema linfóide protegem o corpo contra macromoléculas estranhas, vírus, bactérias e outros microrganismos invasores, e elas também destroem células transformadas por vírus.

VISÃO GERAL SOBRE O SISTEMA IMUNOLÓGICO

O sistema imunológico apresenta dois componentes: o sistema imunológico inato e o sistema imunológico adaptativo.

O sistema imunológico fornece a segunda e a terceira linhas de defesa contra patógenos invasores. A primeira linha de defesa é a barreira epitelial, ou seja, a pele e as mucosas, que forma uma cobertura e um revestimento completos das superfícies do corpo. Uma vez vencida esta barreira física por um corte, rompimento ou abrasão, ou até mesmo quando substâncias estranhas são capazes de penetrá-la, mas ainda não penetraram e a barreira está intacta, a segunda e a terceira linhas de defesa podem tornar-se ativadas; estas são os sistemas imunológicos inato e adaptativos.

O **sistema imunológico inato** (ou sistema imunológico natural) é inespecífico e é composto por (1) um sistema de macromoléculas presentes no sangue denominado **complemento**; (2) grupos de células conhecidas como **macrófagos** e **neutrófilos**, as quais fagocitam invasores; e (3) um outro grupo de células, **células *natural killer* (NK)**, que destroem células tumorais, células infestadas por vírus e parasitas.

O **sistema imunológico adaptativo** (ou sistema imunológico adquirido) é responsável pela eliminação das ameaças provocadas por invasores específicos. Enquanto um macrófago pode fagocitar a maioria das bactérias, o sistema imunológico adaptativo não somente reage contra um componente antigênico específico de um agente patogênico, como também sua habilidade de reagir contra aquele componente particular aumenta com a ocorrência de confrontações subseqüentes.

Embora os dois sistemas sejam diferentes com relação ao seu modo de resposta, eles estão intimamente relacionados um ao outro, e cada um deles afeta as atividades do outro.

O Sistema Imunológico Inato

O sistema imunológico inato responde rapidamente, não tem memória imunológica e depende dos receptores Toll-like para iniciar as respostas inflamatórias e imunológicas.

Embora o sistema imunológico inato seja muito mais antigo que o sistema imunológico adaptativo, ele responde rapidamente, em geral dentro de poucas horas, a uma invasão antigênica; ele responde de maneira inespecífica e não tem memória imunológica. Os componentes críticos do sistema imunológico inato são o complemento, os peptídeos antimicrobianos, as citocinas, os macrófagos, os neutrófilos, as células NK e os receptores *Toll-like* (TLRs). (Veja a [Tabela 12-1](#) para acrônimos e abreviaturas usados neste capítulo.)

Tabela 12-1 Acrônimos e Abreviaturas Utilizados neste Capítulo

Acrônimos/Abreviaturas	Definição
ADDC	Citotoxicidade celular dependente de anticorpo
AIDS	Síndrome da imunodeficiência adquirida
APC	Célula apresentadora de antígenos
BALT	Tecido linfóide associado aos brônquios
Linfócitos B	Linfócitos derivados da bursa de Fabricius (no caso da espécie humana, linfócitos derivados da medula óssea)
C3b	Complemento 3b
CD	Grupos de moléculas de diferenciação (geralmente seguidas de um numeral arábico)
CLIP	Proteína invariável associada a proteínas do MHC da classe II
CSF	Fator estimulante de colônias
CTL	Linfócito T citotóxico (célula T <i>killer</i>)
Fab	Fragmento de ligação a antígenos de um anticorpo
Proteína Fas	CD95 (induz a apoptose)
Fc	Fragmento cristalizado (fragmento constante de um anticorpo)
GALT	Tecido linfóide associado ao tubo digestivo
G-CSF	Fator estimulante de colônias de granulócitos
GM-CSF	Fator estimulante de colônias de monócitos e granulócitos
HEVs	Vênulas de endotélio alto
HIV	Vírus da imunodeficiência humana
IFN- α	Interferon alfa
IFN- γ	Interferon gama
Ig	Imunoglobulina (geralmente seguida de uma letra maiúscula: A, D, E, G ou M)
IL	Interleucina (geralmente seguida de um numeral arábico)
Célula M	Células com micropregas
MAC	Complexo de ataque à membrana
MALT	Tecido linfóide associado a mucosas
MHC	Complexo principal de histocompatibilidade
MHC I e MHC II	Moléculas de classe I e moléculas de classe II do MHC

Vesícula MIIC	Compartimentos enriquecidos em MHC classe II
Célula NK	Célula <i>natural killer</i>
BLPA	Bainha linfóide periarterial
REG	Retículo endoplasmático granular
sIgs	Imunoglobulinas de superfície
TAP	Proteínas transportadoras (1 e 2)
TCM	Célula T de memória central
TCR	Receptor de célula T
TEM	Célula T de memória efetora
TGF	Fator de crescimento tumoral
Célula TH	Célula T auxiliar (geralmente seguida de um numeral arábico)
TLR	Receptor <i>Toll-like</i>
Linfócito T	Linfócito originado no timo
TNF- α	Fator de necrose tumoral alfa
Célula T reg	Células T reguladoras
TSH	Hormônio estimulante da tireóide

O **complemento** é uma série de proteínas presentes no sangue que atacam micróbios encontrados no seu caminho dentro da circulação sangüínea. Como elas precipitam na superfície destes agentes patológicos invasores, elas formam um complexo de ataque à membrana (MAC, *Membrane Attack Complex*) que rompe a membrana plasmática dos micróbios. As células fagocíticas, tais como neutrófilos e macrófagos do hospedeiro, possuem receptores para um componente específico do complemento (*i. e.*, o C3b) e a presença de C3b na superfície microbiana facilita a fagocitose de micróbios por estas células de defesa do hospedeiro.

Os **peptídeos antimicrobianos**, tais como as **defensinas**, são sintetizados e liberados por células epiteliais e não somente defendem o corpo contra bactérias gramnegativas, mas também são quimiotáticos para células dendríticas e para linfócitos T.

As **citocinas** são moléculas sinalizadoras que são liberadas por várias células dos sistemas imunológicos inato e adaptativo que afetam as respostas das suas células-alvo. As citocinas liberadas pelos linfócitos são denominadas **interleucinas (ILs)**, enquanto as citocinas que possuem capacidade quimiotática são geralmente referidas como **quimiocinas**. As citocinas que estimulam a diferenciação e a atividade mitótica de células hematopoiéticas são denominadas **fatores estimuladores de colônias (FECs ou CSFs, *Colony-Stimulating Factors*)**, enquanto as citocinas que apresentam propriedades antivirais são referidas como **interferons**.

Os **macrófagos** possuem receptores para as porções constantes de anticorpos (receptores Fc), receptores para o complemento e receptores que reconhecem carboidratos que não estão geralmente presentes na superfície das células dos vertebrados. Os macrófagos também são células apresentadoras de antígenos, apresentando antígenos para linfócitos T e B. Eles também liberam G-CSF e GM-CSF na circulação sangüínea, os quais induzem a formação de neutrófilos.

Os **neutrófilos** deixam o sistema vascular na região de inflamação e entram no compartimento do tecido conjuntivo infectado pelas bactérias, onde eles fagocitam e destroem as bactérias. A

eliminação de bactérias é consequência tanto de uma reação dependente de oxigênio, pela formação de peróxido de hidrogênio, radicais hidroxila e espécies reativas de oxigênio dentro dos fagolisossomos, quanto da via de digestão enzimática, utilizando proteínas catiônicas, assim como mieloperoxidases e lisozimas.

As **células NK** são semelhantes às células T citotóxicas (membros do sistema imunológico adaptativo, como discutido posteriormente), mas elas não têm que entrar no timo para se tornarem células *killer* maduras. Estas são células que usam marcadores inespecíficos para reconhecer suas células-alvo, e elas fazem isto utilizando dois métodos diferentes:

As células NK possuem receptores Fc que reconhecem a porção constante do anticorpo IgG, e uma vez moléculas de IgG aderidas à superfície do micróbio, ela atua como um sinal de morte para a célula-alvo. Este método é denominado **citotoxicidade celular dependente de anticorpo**.

A superfície da célula NK também apresenta proteínas transmembranares conhecidas como **receptores ativadores de morte** que se ligam a certos marcadores na superfície de células nucleadas. Com o objetivo de controlar este processo de morte, as células NK também possuem **receptores inibidores de morte** que reconhecem as moléculas do MHC da classe I (moléculas do tipo I do complexo principal de histocompatibilidade) que estão localizadas na membrana plasmática de todas as células. A presença de moléculas do MHC da classe I previne a morte de células saudáveis pelas células NK.

CORRELAÇÕES CLÍNICAS

A presença de moléculas do MHC da classe I na membrana plasmática de células nucleadas é necessária para que os linfócitos T citotóxicos (CTLs) possam reconhecer as células como alvos para a destruição. Entretanto, células tumorais e células que estão infectadas por vírus suprimem a produção de moléculas MHC da classe I com o objetivo de prevenir o seu reconhecimento como alvos para os CTLs. Esta manobra evasiva permite que as células tumorais e infectadas por vírus tornem-se alvos das células NK, porque seus receptores inibidores de morte não são ativados.

Os **receptores *Toll-like* (TLRs)** são proteínas integrais altamente conservadas presentes na membrana das células do sistema imunológico inato; tem sido mostrado que seres humanos possuem no mínimo 12 tipos diferentes de TLRs, cada um deles com diferentes papéis ([Tabela 12-2](#)). Parece que os TLRs funcionam em pares, de modo que a associação de dois TLRs forma um receptor ativo simples. Alguns dos TLRs estão presentes na membrana plasmática, de modo que eles apresentam domínios intracelular e extracelular, enquanto outros TLRs estão localizados somente intracelularmente e não possuem domínio extracelular. Todos os TLRs (com exceção do TLR3) se associam ao fator nuclear NF- κ B e ativam a sua via de sinalização que atua através de várias proteínas citossólicas, incluindo a MyD88, a qual induz uma cascata intracelular de respostas específicas do TLR. Esta seqüência de eventos resulta não somente na liberação de citocinas apropriadas para a detecção do agente patogênico, mas também na possível ativação de células B e T

designadas para montar uma resposta imunológica adaptativa específica. Conseqüentemente, os TLRs têm a habilidade para modular a resposta imunológica, sugerindo que o sistema imunológico inato não é estático, com um tipo de resposta para todas as situações, mas é dinâmico em sua essência e é capaz de regular igualmente tanto a resposta inflamatória quanto a imunológica.

Tabela 12-2 Receptores *Toll-like* e Suas Funções Relacionadas

Domínios	Pares de Receptores <i>Toll-like</i>	Função
Intracelular e extracelular (na membrana plasmática)	TLR1-TLR2	Ligam-se a lipoproteínas bacterianas; também se ligam a certas proteínas de parasitas
	TLR2-TLR6	Ligam-se ao ácido lipoteicóico da parede de bactérias gram-positivas; também se ligam ao zimosan, um polissacarídeo derivado de fungos
	TLR4-TLR4	Ligam-se a sacarídeos de lipoproteínas de bactérias gramnegativas
	TLR5-?*	Liga-se à flagelina de flagelos bacterianos
	TLR11-?*	Reconhecimento do hospedeiro de <i>Toxoplasma gondii</i>
Somente intracelular	TLR3-?*	Liga-se à fita dupla do RNA viral
	TLR7-?*	Liga-se à fita simples do RNA viral
	TLR8-?*	Liga-se à fita simples do RNA viral
	TLR9-?*	Liga-se ao DNA bacteriano e viral
	TLR10-?*	Desconhecida
	TLR12-?*	Desconhecida

* Atualmente, o TLR associado é desconhecido.

CORRELAÇÕES CLÍNICAS

A hipoatividade dos TLRs pode resultar em grande suscetibilidade a patógenos, enquanto sua hiperatividade pode ser responsável por algumas doenças auto-imune, como lúpus eritematoso sistêmico, doenças cardiovasculares e artrite reumatóide.

O Sistema Imunológico Adaptativo

O sistema imunológico adaptativo responde mais lentamente que o sistema imunológico inato, tem memória imunológica, e depende dos linfócitos B e T para montar uma resposta imunológica.

A resposta imunológica adaptativa apresenta quatro propriedades distintas: **especificidade**, **diversidade**, **memória** e **reconhecimento de próprio/não-próprio** (*self/non-self*, em linguagem do contexto imunológico) — ou seja, a habilidade de distinguir entre as estruturas que pertencem ao organismo, próprias (*self*), e aquelas que são estranhas, não-próprias do organismo (*non-self*). Os **linfócitos T**, os **linfócitos B**, e os macrófagos especializados denominados **células apresentadoras de antígenos** (APCs, *Antígeno-Presenting Cells*) participam na resposta imunológica (adaptativa). Estas células se comunicam com os membros do sistema imunológico inato, assim como com cada uma das outras células através de moléculas sinalizadoras (**citocinas**), que são liberadas em resposta a encontros com substâncias estranhas denominadas **antígenos**.

O reconhecimento de uma substância como estranha pelo sistema imunológico estimula uma sequência complexa de reações que resulta na produção de **imunoglobulinas** (também denominadas **anticorpos**), que se ligam ao antígeno, ou na indução de um grupo de células que se especializa em citotoxicidade, ou seja, a destruição de células estranhas ou células alteradas do próprio organismo (p. ex., células tumorais). A resposta imunológica que depende da formação de anticorpos é denominada **resposta imunológica de base humoral**, enquanto a resposta citotóxica é conhecida como **resposta imunológica de base celular** (ou **mediada por células**).

As células que constituem os componentes funcionais dos sistemas imunológicos inato e adaptativo (células T, células B, macrófagos, e sua subcategoria, as APCs) são todas formadas na medula óssea. As células B tornam-se imunocompetentes na medula óssea, enquanto as células T migram para o timo onde se tornam imunocompetentes; conseqüentemente, a medula óssea e o timo são denominados **órgãos linfóides primários (centrais)**¹. Após os linfócitos terem se tornado imunocompetentes na medula óssea ou no timo, eles migram para os **órgãos linfóides secundários (periféricos)** — tecido linfóide difuso, linfonodos e baço — onde eles entram em contato com os antígenos.

Imunógenos e Antígenos

Imunógenos são moléculas que sempre induzem uma resposta imunológica; antígenos são moléculas que se ligam a anticorpos, mas não necessariamente induzem uma resposta imunológica.

Uma estrutura estranha que pode induzir uma resposta imunológica em um hospedeiro particular é denominada imunógeno; um antígeno é uma molécula que pode reagir com um anticorpo independentemente de sua habilidade para induzir uma resposta imunológica. Apesar de nem todos os antígenos serem imunógenos, neste livro-texto os dois termos são considerados sinônimos, e somente o termo *antígeno* é utilizado.

A região do antígeno que reage com um anticorpo ou com o receptor da célula T é denominada **epitopo**, ou determinante antigênico. Cada epitopo é uma pequena porção da molécula do antígeno e é constituído por somente oito a 12 ou 15 a 22 aminoácidos hidrofílicos, ou por resíduos de carboidratos que são acessíveis ao aparelho imunológico. Grandes invasores estranhos, tais como bactérias, têm vários epítomos, cada um capaz de ligar-se a um anticorpo diferente.

CORRELAÇÕES CLÍNICAS

A complexidade de uma substância estranha também é importante na determinação de sua antigenicidade. Conseqüentemente, as grandes moléculas de polímeros que apresentam uma composição química relativamente simples, tais como alguns plásticos sintéticos, têm imunogenicidade mínima e, por isso, são utilizadas na fabricação de implantes artificiais (como na substituição da articulação do quadril).

Seleção Clonal e Expansão

Durante o desenvolvimento embrionário, formase um número extremamente grande de pequenos grupos (clones) de linfócitos. Cada clone pode reconhecer um antígeno estranho específico.

O sistema imunológico pode reconhecer e combater um número espantoso de antígenos diferentes. A explicação para esta capacidade é que, durante o desenvolvimento embrionário, um número imenso (aproximadamente 10^{15}) de clones de linfócitos é formado através do rearranjo de mais ou menos 400 genes codificadores de imunoglobulinas ou de TCRs. Todas as células de um clone em particular têm marcadores de superfície idênticos e podem reagir com um antígeno específico, apesar de elas não terem sido ainda expostas àquele antígeno. As proteínas da superfície celular que tornam os linfócitos capazes de interagir com os antígenos são os **anticorpos ligados à membrana (receptores de células B ou imunoglobulinas de superfície [sIgs])** no caso dos linfócitos B, e **receptores de células T (TCRs)** no caso dos linfócitos T. Embora a estrutura molecular dos anticorpos e dos TCRs seja diferente, eles são funcionalmente equivalentes na sua habilidade de reconhecer e interagir com epítopos específicos.

Quando o organismo encontra um antígeno pela primeira vez, a resposta imunológica adaptativa demora para começar e não é muito forte; esta resposta é denominada **resposta imunológica primária**. Subseqüentes exposições ao mesmo antígeno estimulam a **resposta imunológica secundária**, a qual começa rapidamente e é muito mais intensa do que a resposta primária. O aumento da potência da reação secundária é devido ao processo de **memória imunológica**, que é inerente ao sistema imunológico. Tanto as células B como as células T são consideradas **células virgens (células ingênuas)** antes da exposição aos antígenos. Uma vez que uma célula virgem tenha entrado em contato com um antígeno, ela prolifera para formar células ativadas e células de memória.

As **células ativadas**, também denominadas **células efetoras**, são responsáveis pela realização da resposta imunológica. As células efetoras derivadas dos linfócitos B são chamadas de **plasmócitos** e produzem e liberam anticorpos. As células efetoras derivadas dos linfócitos T tanto secretam citocinas como também destroem células estranhas ou células próprias alteradas.

As **células de memória**, semelhantes aos linfócitos virgens, expressam receptores das células B (sIgs) ou TCRs, que podem interagir com antígenos específicos. As células de memória não estão diretamente envolvidas na resposta imunológica durante a qual elas são formadas. Entretanto, estas células vivem durante meses ou anos e têm uma afinidade muito maior por antígenos do que os linfócitos virgens. Além disso, a formação de células de memória após a primeira exposição a um antígeno aumenta o tamanho do clone original, um processo denominado **expansão clonal**. Por causa da presença de uma população expandida de células de memória com uma afinidade maior pelo antígeno, exposições subseqüentes ao mesmo antígeno induzem uma resposta secundária (**resposta anamnésica**) que é muito mais rápida, mais potente e mais duradoura do que a resposta primária.

Tolerância Imunológica

Macromoléculas próprias (self) não são reconhecidas como antígenos e por isso não induzem uma resposta imunológica.

O sistema imunológico pode reconhecer macromoléculas que pertencem ao próprio corpo (são consideradas como “self” sob o ponto de vista imunológico) e conseqüentemente não tentar montar uma resposta imunológica contra elas. Esta ausência de ação é devido à tolerância imunológica. O mecanismo da tolerância imunológica depende da eliminação ou incapacitação das células que reagiriam contra o próprio organismo. Durante o desenvolvimento embrionário, se um linfócito encontra uma substância contra a qual ele é designado a reagir, esta célula ou é morta (**deleção clonal**) de modo que este clone em particular não se forme, ou o linfócito é incapacitado (**anergia clonal**) e não é capaz de montar uma resposta imunológica, ainda que ele esteja presente.

CORRELAÇÕES CLÍNICAS

As **doenças auto-imunes** envolvem um funcionamento defeituoso do sistema imunológico, que resulta na perda da tolerância imunológica. Um exemplo é a **doença de Graves**, na qual os receptores para o hormônio estimulante da tireóide (TSH) são reconhecidos pelas células foliculares da tireóide como sendo antígenos. Os anticorpos formados contra os receptores para TSH ligam-se a estes receptores e estimulam as células a liberarem uma quantidade excessiva de hormônio tireoidiano. Pacientes com doença de Graves têm um aumento da tireóide e exoftalmia (protrusão dos globos oculares).

Imunoglobulinas

Imunoglobulinas são anticorpos produzidos pelos plasmócitos. Uma imunoglobulina típica tem um par de cadeias pesadas e um par de cadeias leves ligadas umas às outras através de pontes dissulfeto.

As imunoglobulinas (**anticorpos**) são glicoproteínas que inativam antígenos (incluindo vírus) e induzem uma resposta extracelular contra microrganismos invasores. Esta resposta pode envolver fagocitose pelos macrófagos (ou neutrófilos) no tecido conjuntivo, ou a ativação do **sistema complemento** presente no sangue.

CORRELAÇÕES CLÍNICAS

O sistema complemento é constituído por 20 proteínas plasmáticas, que se organizam em seqüência e modo específicos na superfície de microrganismos invasores, formando um **complexo de ataque à membrana (MAC, Membrane Attack Complex)** que lisa a célula estranha. O componente-chave do sistema complemento é a **proteína C3**. A deficiência de proteína C3 predispõe uma pessoa a infecções bacterianas recorrentes.

As imunoglobulinas são produzidas em grandes quantidades pelos plasmócitos, que as liberam no sistema vascular linfático ou no sistema vascular sanguíneo. O anticorpo típico é a imunoglobulina G (IgG). Cada IgG é uma molécula com formato de Y, constituída por dois polipeptídeos longos, idênticos, com 55 a 70 kDa, denominados **cadeias pesadas**, e por dois polipeptídeos curtos, idênticos, com 25 kDa, as **cadeias leves**. As quatro cadeias estão ligadas umas às outras por várias ligações dissulfeto e por ligações não-covalentes, de tal forma que a base do Y é composta somente por cadeias pesadas e os braços divergentes são constituídos tanto por cadeias leves quanto por cadeias pesadas (Fig. 12-1).

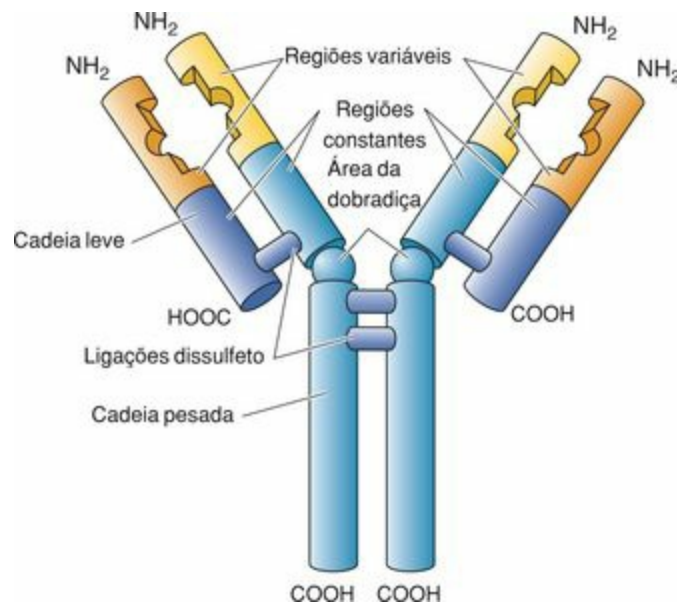


Figura 12-1 Um anticorpo e suas regiões.

A região na vizinhança das ligações dissulfeto entre as duas cadeias pesadas — a **região de dobradiça** — é flexível e permite que os braços se movimentem afastando-se ou aproximando-se um do outro. As regiões distais das pontas dos braços (os quatro segmentos de extremidade amino) são responsáveis pela ligação ao epitopo; conseqüentemente, cada molécula de anticorpo pode ligar dois epitopos *idênticos*.

A enzima papaína cliva a molécula de anticorpo nas regiões de dobradiça (Fig. 12-1), formando três fragmentos: um **fragmento Fc**, composto pela base do Y e contendo partes iguais das duas cadeias pesadas, e dois **fragmentos Fab**, cada um composto pela parte restante de uma cadeia pesada e uma cadeia leve inteira. Os fragmentos Fc são cristalizados facilmente (daí a designação “c”), enquanto o fragmento Fab é a região do anticorpo que se liga ao antígeno (daí a designação “ab”, *antigen-binding*, ligação ao antígeno).

A seqüência de aminoácidos do fragmento Fc é essencialmente constante em sua classe; desse modo, a base de um anticorpo se liga aos receptores Fc de muitas células diferentes. A seqüência de aminoácidos da região Fab é variável, e é a alteração desta seqüência que determina a **especificidade** da molécula de anticorpo para o seu antígeno específico.

Cada anticorpo é específico contra um epitopo específico; assim, as regiões Fab de todos os anticorpos contra um epitopo em particular são idênticas. Acredita-se que após a eliminação dos clones que reagem contra o “próprio” (*self*), ainda permaneçam de 10^6 a 10^9 tipos diferentes de anticorpos em uma pessoa, cada um específico contra um antígeno em particular. Cada tipo de anticorpo é produzido pelos membros do mesmo **clone**. Portanto, existem 10^6 a 10^9 clones cujos membros distinguem e reagem contra um epitopo em particular (ou contra um pequeno número de epitopos semelhantes).

Como observado anteriormente, pequenas quantidades de imunoglobulinas são produzidas pelas células B e inseridas em sua membrana plasmática; estas imunoglobulinas são denominadas sIgs (imunoglobulinas de superfície) ou **receptores de células B**, que funcionam como moléculas receptoras de antígenos. Elas são levemente diferentes dos anticorpos, pois possuem um componente que se liga à membrana, composto por dois pares de cadeias que cruzam a membrana plasmática, Ig α e Ig β , os quais se ligam às cadeias pesadas das moléculas de anticorpos na membrana plasmática.

Classes de Imunoglobulinas

Os seres humanos possuem cinco **isotipos** (classes) de imunoglobulinas (Tabela 12-3):

Tabela 12-3 Propriedades das Imunoglobulinas Humanas

Classes	Citocinas*	Nº de Unidades [†]	Ig no Sangue (%)	Atravessa a Placenta	Liga-se às Células	Características Biológicas
IgA	TGFβ	1 ou 2	10-15	Não	Células epiteliais (temporariamente) durante a secreção	Também denominada anticorpo secretor por ser secretada na lágrima, na saliva, no lúmen do tubo gastrointestinal e na cavidade nasal como dímeros ; unidades individuais do dímero são mantidas unidas pela proteína J produzida pelos plasmócitos e protegidas da degradação enzimática por um componente secretor produzido pelas células epiteliais; combate antígenos e microrganismos no lúmen do tubo gastrointestinal, na cavidade nasal, na vagina e no saco conjuntival; secretada no leite, protegendo, desta maneira, o neonato com imunidade passiva; forma monomérica na circulação sangüínea; auxilia os eosinófilos no reconhecimento e na eliminação de parasitas
IgD		1	< 1	Não	Membrana plasmática das células B	Imunoglobulina de superfície; auxilia as células B a reconhecerem antígenos para os quais elas são específicas; atua na ativação de células B após o estímulo antigênico, para a diferenciação em plasmócitos.
IgE	IL-4, IL-5	1	< 1	Não	Mastócitos e basófilos	Anticorpo reagínico; quando vários anticorpos ligados à membrana sofrem ligações cruzadas por antígenos, a IgE facilita a degranulação de basófilos e de mastócitos, com a subsequente liberação de agentes farmacológicos, como heparina, histamina, fatores quimiotáticos para eosinófilos e neutrófilos e leucotrienos; induz reações de hipersensibilidade imediata; auxilia eosinófilos no reconhecimento e morte de parasitas.
IgG	IFN-γ, IL-4, IL-6	1	80	Sim	Macrófagos e neutrófilos	Atravessa a placenta — isto protege o feto com imunidade passiva; secretada no leite — isto protege o neonato com imunidade passiva; fixa a cascata do complemento, atua como opsoninas — ou seja, reveste microrganismos, facilitando sua fagocitose por macrófagos e neutrófilos, células que possuem receptores Fc para a região Fc destes anticorpos; também participa da citotoxicidade celular dependente de anticorpo pela ativação de células NK; produzida em grande quantidade durante a resposta imunológica secundária
IgM		1 ou 5	5-10	Não	Células B (como monômeros)	Sua forma pentamérica é mantida por ligações com a proteína J, que se liga à região Fc de cada unidade; ativa a cascata do sistema complemento; é o primeiro isotipo a ser formado na resposta imunológica primária

*Citocinas responsáveis pela mudança para este isotipo.

[†]Uma unidade é uma imunoglobulina isolada composta por duas cadeias pesadas e duas cadeias leves; assim, a IgA existe como um monômero e como um dímero. Fc, fragmento cristalizado; IFN, interferon; Ig, imunoglobulina; IL, interleucina; NK, *natural killer*; TGF, fator de crescimento tumoral.

IgM, semelhante a cinco moléculas de IgG ligadas umas às outras (forma pentamérica de imunoglobulina)

IgA, semelhante a duas moléculas de IgG ligadas uma à outra (forma dimérica de imunoglobulina)

IgG, a forma monomérica de imunoglobulina descrita anteriormente

IgD, a qual está presente em concentração muito baixa no sangue, mas é encontrada na superfície das células B como uma imunoglobulina em forma monomérica, denominada IgD de superfície (sIgD)

IgE, uma forma monomérica de imunoglobulina presente na superfície de basófilos e mastócitos

As classes de imunoglobulinas também são determinadas pelas seqüências de aminoácidos de suas cadeias pesadas. As várias cadeias pesadas são indicadas pelas letras gregas α, δ, γ, ε e μ².

Células dos Sistemas Imunológicos Adaptativo e Inato

As células dos sistemas imunológicos adaptativo e inato são os linfócitos B, os linfócitos T, os macrófagos, as células apresentadoras de antígenos e as células *natural killer*.

Linfócitos B

Os linfócitos B têm origem e se tornam imunocompetentes na medula óssea. Eles são responsáveis pelas respostas imunológicas de base humoral.

Os linfócitos B, também denominados **células B**, são linfócitos pequenos ([Cap. 10](#)) que se originam e se tornam **imunocompetentes** na medula óssea. Entretanto, nas aves, nas quais as células B foram primeiro identificadas, elas se tornam imunocompetentes em um divertículo da cloaca, denominado **bursa de Fabricius** (daí a terminologia células “B”). Durante o processo em que se torna imunocompetente, cada célula produz de 50.000 a 100.000 imunoglobulinas IgM e IgD e as insere em sua membrana plasmática de tal forma que os sítios ligantes para epitopos dos anticorpos ficam voltados para o espaço extracelular. A região Fc do anticorpo fica contida na bicamada fosfolipídica com o auxílio de dois pares de proteínas transmembranares, Ig β e Ig α , cujas extremidades carbóxila estão em contato com complexos protéicos intracelulares. Todos os membros de um clone em particular de células B apresentam anticorpos que ligam o mesmo epitopo.

Quando a imunoglobulina de superfície reage com seu epitopo, a Ig β e a Ig α fazem a transdução (transmissão) da informação para o complexo protéico intracelular com o qual elas estão em contato, iniciando uma cadeia de eventos que resulta na **ativação** da célula B. A célula B ativada sofre mitoses, formando **plasmócitos** produtores de anticorpos e **células B de memória**, conforme discutido anteriormente. Como os anticorpos produzidos pelos plasmócitos são liberados tanto no sangue como na circulação linfática, as células B são responsáveis pela **resposta imunológica de base humoral**³.

Quando as primeiras células B virgens tornam-se ativadas, elas produzem IgM, que, quando ligada à superfície de um agente patogênico invasor, é capaz de ativar o sistema complemento (fixação do complemento). As moléculas de IgM também podem se ligar a vírus, impedindo-os de entrar em contato com a superfície celular e, desta maneira, protegendo as células da invasão viral.

Assim que a IgM é produzida, as células B podem produzir uma classe diferente de imunoglobulina. Esta capacidade é denominada **mudança de classe (mudança de isotipo ou switching)** e é determinada pelos tipos de citocinas presentes no microambiente da célula B. Estas citocinas são liberadas pelas células T auxiliares (T_H, de *Helper*) em função do tipo de agente patológico presente:

Durante a invasão de vermes parasitas, as células T auxiliares liberam IL-4 e IL-5 e as células B se diferenciam em plasmócitos, e após a mudança de classe, começam a produzir IgE, de modo a induzir a degranulação de mastócitos na superfície dos parasitas.

Durante invasões bacterianas e virais, as células T auxiliares liberam interferon- γ (IFN- γ) e IL-6, e as células B se especializam e passam a produzir IgG, que opsoniza bactérias, fixa o complemento e estimula as células NK a matar as células alteradas por vírus (citotoxicidade celular dependente de anticorpo [ADCC, *Antibody Dependent Ceu-mediatea Citotoxicity*]).

Durante invasões virais ou bacterianas de superfícies mucosas, as células T auxiliares liberam o fator

de crescimento tumoral β (TGF- β *Transforming Growth Factor* β), e as células B se especializam e passam a produzir IgA, que é secretada sobre a superfície das mucosas.

Certos antígenos (p. ex., polissacarídeos de cápsulas de micróbios) podem induzir uma resposta imunológica de base humoral sem a participação de uma célula T intermediária. Estes antígenos são denominados **antígenos timo-independentes** (ou antígenos independentes de células T). Eles não podem induzir a formação de células B de memória e somente podem estimular a formação de anticorpos IgM. Entretanto, a maioria dos antígenos necessita da participação de uma célula T intermediária antes de ser capaz de induzir uma resposta imunológica de base humoral (veja a seguir).

Linfócitos T

Os linfócitos T originam-se na medula óssea e migram para o timo, onde se tornam imunocompetentes. Eles são responsáveis pela resposta imunológica de base celular.

Os linfócitos T (**células T**) também são formados na medula óssea, mas eles migram para o córtex do timo, onde se tornam imunocompetentes através da expressão de moléculas específicas em sua membrana plasmática, que os torna capazes de realizar suas funções. O processo pelo qual as células T tornam-se imunocompetentes é discutido a seguir (veja [Timo](#)).

Apesar de, histologicamente, as células T parecerem idênticas às células B, existem diferenças importantes entre elas:

As células T têm TCRs e não sIgs em sua superfície celular.

As células T reconhecem somente epitopos apresentados a elas por outras células (APCs).

As células T respondem somente a antígenos protéicos.

As células T realizam suas funções somente a pequena distância.

De maneira semelhante às sIgs das células B, os **TCRs** da membrana plasmática das células T funcionam como receptores para antígenos. As **regiões constantes** do TCR estão ligadas à membrana, enquanto as **regiões amino-terminais** variáveis, contendo os sítios de ligação de antígenos, se projetam da superfície celular. Além das moléculas de TCR, as células T expressam **grupos de proteínas de diferenciação (moléculas CD ou marcadores CD** da expressão “*Clusters of Differentiation*”) em sua membrana plasmática. Estas proteínas acessórias interagem com ligantes específicos nas células-alvo. Embora sejam conhecidas quase 200 moléculas CD, a [Tabela 12-4](#) apresenta somente aquelas que são imediatamente pertinentes à discussão subsequente sobre as interações celulares no processo imunológico. A porção do TCR ligada à membrana associa-se a outras proteínas de membrana, como a proteína CD3, e também a CD4 ou CD8, formando o **complexo TCR**. Várias outras proteínas de membrana desempenham um papel na transdução do sinal e reforçam a interação entre o TCR e o epitopo, desta maneira facilitando a ativação da célula T estimulada por antígeno.

Tabela 12-4 Alguns Marcadores de Superfície Envolvidos no Processo Imunológico

Proteínas	Superfície Celular	Ligante e Célula-alvo	Função
CD3	Todas as células T	Nenhum	Realiza a transdução da ligação do complexo MHC-epitopo em um sinal intracelular, ativando a célula T
CD4	Células T auxiliares	MHC classe II nas APCs	Co-receptor para a ligação do TCR ao complexo MHC da classe II-epitopo; ativação da célula T auxiliar
CD8	Células T citotóxicas e células T supressoras	MHC da classe I na maioria das células nucleadas	Co-receptor para a ligação do TCR ao complexo MHC da classe I-epitopo; ativação da célula T citotóxica
CD28	Células T	B7 nas APCs	Auxilia na ativação das células T auxiliares
CD40	Células B	Molécula do receptor para CD40 expressa nas células T auxiliares ativadas	A ligação de CD40 ao receptor para CD40 permite à célula T auxiliar ativar a célula B, estimulando sua proliferação e diferenciação em células B de memória e plasmócitos

APC, célula apresentadora de antígenos; CD, grupos de moléculas de diferenciação; MHC, complexo principal de histocompatibilidade; TCR, receptor de célula T.

Um TCR pode reconhecer um epitopo apenas se este for um polipeptídeo (composto por aminoácidos) e se o epitopo estiver ligado a uma **molécula do complexo principal de histocompatibilidade (MHC)**, como as da membrana plasmática de uma APC. Existem duas classes destas glicoproteínas: MHC da classe I e MHC da classe II. A maioria das células nucleadas expressa moléculas do MHC da classe I em sua superfície, enquanto as APCs (discutidas a seguir) podem expressar tanto moléculas do MHC da classe I quanto moléculas do MHC da classe II em sua membrana plasmática. As moléculas MHC são exclusivas para cada indivíduo (exceto gêmeos idênticos), e para serem ativadas, as células T precisam reconhecer não somente o epitopo estranho, mas também a molécula do MHC como própria do organismo (*self*). Se uma célula T reconhece o epitopo mas não a molécula de MHC, ela não se torna estimulada; conseqüentemente, a capacidade de a célula T atuar contra um epitopo é **restringida pelo MHC**.

Existem três tipos de células T, alguns com dois ou mais subtipos:

Células T virgens

Células T de memória

Células T efectoras

Células T Virgens

As células T virgens possuem moléculas CD45RA em sua superfície celular e saem do timo programadas como células imunologicamente competentes, mas elas ainda não estão preparadas para exercer sua função até que sejam capacitadas e se tornem células T ativadas. Quando um linfócito T se torna ativado, ele sofre divisões celulares e forma tanto células T de memória quanto células T efectoras.

Células T de Memória

Existem dois tipos de células T de memória: células T de memória central e células T de

memória efetora. Elas são responsáveis pela memória imunológica do sistema imunológico adaptativo.

As células T de memória, ao contrário das células T virgens, expressam moléculas CD45RO na membrana celular. Elas formam a memória imunológica do sistema imunológico adaptativo porque formam um clone cujos membros são idênticos e têm a capacidade de combater um antígeno em particular. Estas células de memória podem se tornar ativadas e passar a expressar capacidades efetoras. Existem dois tipos de células T de memória: as que expressam moléculas CR7⁺ em sua superfície, denominadas **células T de memória central (TCMs)**, e as células CR7⁻, denominadas **células T de memória efetora (TEMs)**. As TCMs povoam e permanecem nas áreas ricas em células T dos linfonodos, elas são incapazes de realizar uma função efetora imediata, e elas interagem com as células apresentadoras de antígenos estimulando-as e provocando a liberação de IL-12 por estas. Esta molécula sinalizadora liga-se aos receptores de IL-12 das TCMs e estimula a diferenciação das TCMs em células T de memória efetora. As TEMs expressam receptores que permitem que estas células migrem para regiões de inflamação, onde elas têm função efetora imediata através de sua diferenciação em células T efetoras.

Células T Efetoras

Existem três tipos de células T efetoras: células TH, linfócitos T citotóxicos e células T reguladoras (T reg). Estas são as células que são capazes de responder a um desafio imunológico.

As células T efetoras são células imunologicamente competentes que são capazes de responder e montar uma resposta imunológica. Existem três tipos de células T efetoras: células T auxiliares (ou células T *helper*, T_H), células T citotóxicas (CTLs ou linfócitos T *killer*), e células T reguladoras (células T reg); as células T_H e T reg têm seus próprios subtipos celulares.

CÉLULAS T AUXILIARES

Os três subtipos de células TH exibem moléculas CD4 em sua membrana plasmática e são responsáveis pelo reconhecimento de antígenos estranhos, assim como pela montagem de uma resposta imunológica contra eles.

As células TH apresentam moléculas CD4 como marcadores de sua membrana plasmática, são capazes de interagir com outras células dos sistemas imunológicos inato e adaptativo, e podem ativar células da resposta imunológica de base celular para montar uma resposta aos patógenos invasores e eliminá-los. As células TH também têm um papel importante na estimulação do sistema imunológico humoral, através da sua interação com as células B que as estimulam a se transformarem em plasmócitos produtores de anticorpos. Existem três subtipos de células TH: TH0, TH1 e TH2; e um subtipo adicional, TH3, foi reclassificado como uma célula T reg induzível.

As **células TH0** são células precursoras que têm a capacidade de produzir e liberar uma grande quantidade de citocinas. Estas células podem se diferenciar tanto em células TH1 quanto em células TH2, quando então seu repertório de citocinas liberadas torna-se limitado.

As **células TH1** secretam IL-2, IFN- γ e TNF- β :

- ∧ IL-2 estimula a proliferação das células T CD4+ e CD8+, assim como a citotoxicidade das células T CD8+ (CTLs)

- ∩ IFN- γ estimula os macrófagos, que assim são capazes de destruir agentes patogênicos, como micobactérias, protozoários e fungos, que foram fagocitados; esta citocina também ativa as células NK do sistema imunológico inato a tornarem-se citotóxicas. Os macrófagos liberam IL-12, que induz a proliferação de células TH1 e inibe a proliferação de células TH2

- ∩ TNF- β estimula neutrófilos, facilitando a indução da inflamação aguda

As células TH1 são fundamentais para o controle de agentes patogênicos intracelulares e também são responsáveis pela indução da resposta imunológica de base celular, como na rejeição aguda a aloenxertos e nos casos de esclerose múltipla.

As **células TH2** secretam IL-4, IL-5, IL-6, IL-9, IL-10 e IL-13, e muitas destas interleucinas facilitam a produção de anticorpos pelos plasmócitos. As células TH2 induzem uma resposta contra uma infecção parasitária (IgE) ou de mucosas (IgA).

As interleucinas secretadas têm efeitos variados, incluindo as seguintes funções:

- ∧ IL-4 estimula as células B a se dedicarem à síntese de IgE; assim, ela tem um papel importante nas reações alérgicas

- ∧ IL-10, atuando em conjunto com a IL-4, suprime a diferenciação das células TH0 em células TH1

- ∧ IL-5 induz a produção de eosinófilos

- ∧ IL-6 combate a asma e o lúpus eritematoso sistêmico

LINFÓCITOS T CITOTÓXICOS

Os linfócitos T citotóxicos (CTLs, células T killer) possuem moléculas CD8 na membrana plasmática e são responsáveis pela morte de células estranhas, células tumorais e células alteradas por vírus.

Os CTLs possuem moléculas CD8 em sua membrana plasmática. Eles reconhecem epitopos que estão presentes na membrana plasmática de células estranhas e de células tumorais, assim como de células alteradas por vírus e que apresentam epitopos virais em sua membrana plasmática, eliminando estas células. A morte destas células é realizada por uma das duas vias:

Os CTLs colocam perforinas na membrana plasmática das células alteradas por vírus

As perforinas estimulam a formação de poros na membrana plasmática

Os CTLs transferem granzimas para o citoplasma das células alteradas por vírus

As granzimas estimulam caspases a induzir a apoptose, desta maneira matando a célula alterada pelo vírus

Os CTLs expressam Fas L, também denominado CD95L (o ligante de morte) em sua membrana plasmática

O Fas, também denominado CD95 (receptor de morte), é ativado na superfície da célula-alvo

Quando o Fas é ativado, ele estimula uma cascata de apoptose, resultando na morte da célula-alvo

CÉLULAS T REG

As células T reg possuem moléculas CD4 em sua membrana plasmática e atuam na supressão da resposta imunológica.

As células T reg apresentam moléculas CD4 na sua membrana plasmática e atuam na supressão da resposta imunológica. Historicamente, o papel de supressão da resposta imunológica foi atribuído a uma célula T supressora teórica; entretanto, muitos imunologistas não aceitavam a existência destas células. Porém, investigações recentes mostraram que existem células que suprimem a função imunológica, e estas células foram denominadas células T reguladoras (T reg). Existem dois tipos de células T reg: naturais (ou constitutivas) e induzíveis (ou adaptativas). Ambas expressam moléculas CD4 na sua membrana plasmática.

As **células T reg naturais** desenvolvem-se no timo; elas saem do timo e, quando seus TCRs ligam-se a uma APC, elas suprimem a resposta imunológica de maneira não específica para o antígeno.

As **células T reg induzíveis** (também denominadas **células T_{H3}**) são derivadas de células T virgens; elas secretam citocinas, como IL-10 e TGF- β , que inibem a formação de **células T_{H1}**.

É possível que os dois tipos de células T reg tenham funções sobrepostas e que elas atuem em conjunto para suprimir a resposta auto-imune contra moléculas próprias.

CÉLULAS T NATURAL KILLER

As células T *natural killer* são células T efetoras que se assemelham às células NK, mas precisam entrar no córtex do timo para se tornarem células efetoras imunocompetentes. Elas liberam as citocinas IFN- γ , IL-4 e IL-10. De modo semelhante às células NK, elas podem ser ativadas quase imediatamente. Estas são células muito raras porque são capazes de reconhecer *antígenos lipídicos* que lhes são apresentados na superfície das células dendríticas imaturas. A fim de que as células T *natural killer* reconheçam antígenos lipídicos, os lipídios devem ser apresentados a ela em conjunto com **moléculas CDI**. Existem quatro isoformas de moléculas CD_I, e elas estão localizadas tanto na superfície celular quanto em compartimentos lisossomais e endossomais tardios.

Moléculas do Complexo Principal de Histocompatibilidade

As moléculas do MHC apresentam os epitopos dos agentes patogênicos às células T. Existem duas classes de moléculas do MHC: MHC I e MHC II.

A importância fundamental das moléculas do MHC é permitir que APCs e as células sob ataque viral (ou células já transformadas por vírus) apresentem os epitopos dos agentes patológicos invasores para as células T. Estes epitopos são polipeptídeos curtos que se encaixam em um sulco na superfície da molécula do MHC.

Existem duas classes de moléculas do MHC:

As **moléculas do MHC da classe I** atuam na apresentação de fragmentos curtos de polipeptídeos (oito a 12 aminoácidos de comprimento) derivados de proteínas endógenas (*i. e.*, proteínas produzidas pelas células).

As **moléculas do MHC da classe II** atuam na apresentação de fragmentos polipeptídicos longos (13 a 25 aminoácidos de comprimento) derivados de proteínas exógenas (*i. e.*, proteínas obtidas a partir do meio extracelular e que foram fagocitadas e clivadas por estas células).

Quase todas as células sintetizam e apresentam proteínas do MHC da classe I, mas somente as APCs sintetizam e apresentam proteínas do MHC da classe II. Nos seres humanos, as moléculas do MHC da classe I e do MHC da classe II existem sob muitas formas, o que permite às células T reconhecerem as moléculas do MHC de um indivíduo como pertencendo àquele indivíduo em particular — ou seja, as células T são capazes de distinguir o que é “próprio” (*self*) do organismo.

Conjugação de Epitopos às Moléculas do MHC da classe I

Os epitopos derivados de proteínas endógenas são transportados por proteínas transportadoras especializadas para dentro das cisternas do retículo endoplasmático granular.

As proteínas produzidas por uma célula, sejam elas pertencentes à célula ou a um vírus, ou a um parasita que se apoderou da maquinaria de síntese protéica da célula, são conhecidas como **proteínas endógenas**. A qualidade das proteínas que a célula produz é controlada por **proteassomas**, os quais são complexos enzimáticos especializados para a clivagem de proteínas defeituosas ou estranhas em fragmentos polipeptídicos de tamanho adequado (oito a 12 aminoácidos de comprimento). Estes fragmentos, conhecidos como **epitopos**, são transportados por proteínas transportadoras especializadas (TAP1 e TAP2) para dentro das cisternas do retículo endoplasmático granular (REG), onde formam complexos com as moléculas do MHC da classe I produzidas na superfície do REG cujo sítio de ligação com os epitopos está voltado para o lúmen das cisternas. O complexo MHC classe I-epitopo é transportado para o aparelho de Golgi e acondicionado, na rede *trans-Golgi*, dentro de vesículas revestidas por clatrina para transporte e inserção na membrana plasmática. Desta maneira, os CTLs “olham” para a superfície celular e “vêem” se a célula está produzindo proteínas próprias ou não-próprias.

Conjugação de Epitopos às Moléculas do MHC da classe II

Os epitopos derivados de proteínas endocitadas por macrófagos e APCs são associados às moléculas do MHC da classe II dentro de compartimentos intracelulares especializados” denominados compartimentos do MHC II (MIIC).

Os macrófagos e as APCs endocitam proteínas do meio extracelular através da formação de vesículas pinocíticas ou de fagossomas. O conteúdo destas vesículas, caracterizado como **proteínas endógenas**, é liberado em endossomas iniciais, onde é clivado enzimaticamente em fragmentos polipeptídicos. Os fragmentos polipeptídicos são transportados para endossomas tardios, onde são mais uma vez clivados até alcançarem o tamanho adequado (13 a 25 aminoácidos de comprimento), de modo que possam se encaixar no sulco da molécula do MHC da classe II.

As moléculas do MHC da classe II são sintetizadas no REG. Quando estas moléculas são montadas nas cisternas do REG, uma proteína denominada **proteína invariável associada à classe II (CLIP, Class II - Associated Invariant Protein)** é associada ao sulco da molécula do MHC da classe II, impedindo a ligação accidental da molécula com um epitopo endógeno. O complexo MHC da classe II-CLIP é transportado para o aparelho de Golgi e selecionado em vesículas revestidas com clatrina na rede trans-Golgi, de onde é levado para compartimentos enriquecidos em proteínas do MHC da classe II (vesículas MIIC), que são vesículas especializadas na função de ligar epitopos nas moléculas do MHC da classe II.

A vesícula MIIC recebe não somente complexos MHC da classe II-CLIP, mas também os epitopos dos antígenos processados dos endossomas tardios. Dentro da vesícula MIIC, a CLIP é dissociada enzimaticamente da molécula do MHC da classe II e é substituída por um epitopo. O complexo MHC da classe II-epitopo é em seguida transportado para a membrana plasmática e inserido nela. Desta maneira, as células T_H podem “olhar” para a superfície celular e “ver” se a célula está encontrando proteínas não-próprias.

Células Apresentadoras de Antígenos (APCs, Antigen-Presenting Cells)

As APCs expressam tanto moléculas do MHC da classe I quanto moléculas do MHC da classe II na membrana plasmática, e elas fagocitam, catabolizam, processam e apresentam fragmentos de antígenos.

As APCs fagocitam, catabolizam e processam antígenos, ligam seus epitopos às moléculas do MHC classe II, e apresentam este complexo às células T. A maioria das APCs origina-se de monócitos e, por isso, pertence ao sistema mononuclear fagocitário. As APCs incluem macrófagos, células dendríticas (como as células de Langerhans da epiderme e da mucosa oral) e dois tipos de células não derivadas de monócitos (células B e células reticulares epiteliais do timo).

De modo semelhante às células T_H , as APCs produzem e liberam **citocinas**. Estas moléculas sinalizadoras são necessárias para ativar células-alvo a realizarem suas funções específicas, não somente na resposta imunológica, mas também em outros processos. A [Tabela 12-5](#) apresenta algumas destas citocinas, mas inclui somente as propriedades relacionadas especificamente à resposta imunológica.

Tabela 12-5 Origem e Determinadas Funções de Algumas Citocinas

Citocina	Origem Celular	Célula-alvo	Função
IL-1a IL-1b	Macrófagos e células epiteliais	Células T e macrófagos	Ativam células T e macrófagos
IL-2	Células T _H 1	Células T ativadas e células B ativadas	Promove a proliferação de células T ativadas e células B ativadas
IL-4	Células T _H 2	Células B	Promove a proliferação de células B e sua maturação em plasmócitos; também facilita a mudança de produção de IgM para IgG e IgE
IL-5	Células T _H 2	Células B	Promove a proliferação de células B e sua maturação; também facilita a mudança de produção de IgM para IgE
IL-6	APCs e células T _H 2	Células T e células B ativadas	Ativa células T; promove a maturação de células B em plasmócitos produtores de IgG
IL-10	Células T _H 2	Células T _H 1	Inibe o desenvolvimento de células T _H 1 e sua secreção de citocinas
IL-12	Células B e macrófagos	Células NK e células T	Ativa células NK e induz a formação de células semelhantes às T _H 1
TNF- α	Macrófagos Células T _H 1	Macrófagos Macrófagos hiperativos	Auto-ativação de macrófagos para a liberação de IL-12 Estimula macrófagos hiperativos a produzir radicais de oxigênio, facilitando desta maneira a morte de bactérias
IFN- α	Células sob ataque viral	Células NK e macrófagos	Ativa macrófagos e células NK
IFN- β	Células sob ataque viral	Células NK e macrófagos	Ativa macrófagos e células NK
IFN- γ	Células T _H 1	Macrófagos e células T	Promove morte celular através de células T citotóxicas e fagocitose pelos macrófagos

APCs, células apresentadoras de antígenos; Ig, imunoglobulina; IL, interleucina; IFN, interferon; NK, *natural killer*; T_H, T auxiliar; TNF, fator de necrose tumoral.

Interações entre as Células Linfóides

As células do sistema linfóide interagem umas com as outras a fim de efetuar uma resposta imunológica. O processo de interação é regulado pelo reconhecimento de moléculas de superfície; caso as moléculas não sejam reconhecidas, a célula é eliminada a fim de prevenir uma resposta incorreta. Caso as moléculas de superfície sejam reconhecidas, os linfócitos proliferam e se diferenciam. O início destas duas respostas é denominado **ativação**. Pelo menos dois sinais são necessários para que a ativação ocorra:

- Reconhecimento do antígeno (ou epitopo)

- Reconhecimento de um segundo sinal co-estimulador, o qual pode ser mediado por uma citocina ou por uma molécula sinalizadora ligada à membrana

Resposta Imunológica de Base Humoral Mediada por Células T Auxiliares (Células TH2)

Com exceção dos antígenos timo-independentes, as células B somente podem responder a um antígeno quando instruídas para fazê-lo por células T auxiliares do subtipo TH2 (Fig. 12-2). Quando a célula B se liga a antígenos através de suas sIgs, ela internaliza o complexo antígeno-anticorpo, remove o epítipo e prende-o às moléculas do MHC da classe II, expondo o complexo epítipo-MHC da classe II na sua superfície e apresentando-o à célula TH2.

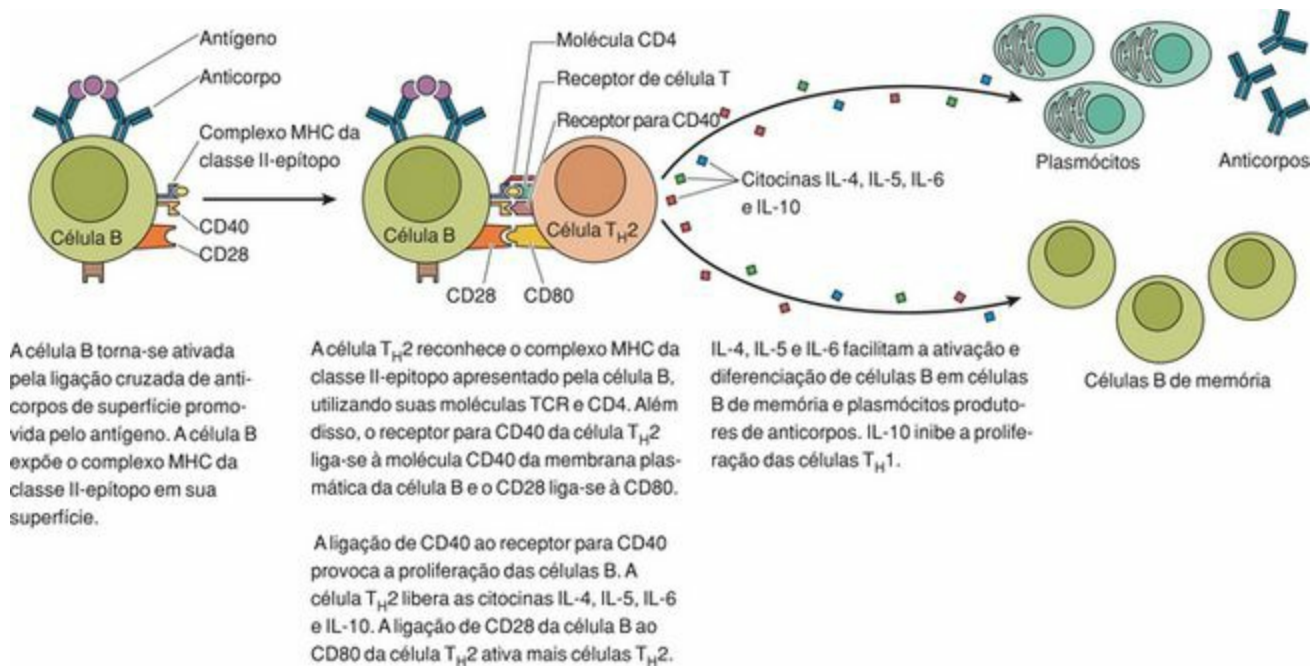


Figura 12-2 A interação entre células B e uma célula T auxiliar (célula TH2) na formação de células B de memória e plasmócitos induzida por antígenos timo-dependentes. CD, molécula do grupo de diferenciação; IL, interleucina; MHC, complexo principal de histocompatibilidade; TCR, receptor de célula T.

Sinal 1. A célula TH2 não somente precisa reconhecer o epítipo com seu TCR, mas também precisa reconhecer a molécula do MHC da classe II com sua molécula CD4.

Sinal 2. O receptor para CD40 das células TH2 precisa se ligar à molécula CD40 das células B, e a molécula CD28 das células TH2 tem que entrar em contato com a molécula CD80 das células B.

Se ambos os eventos de sinalização são adequadamente executados, a célula B torna-se ativada e prolifera rapidamente. Durante a proliferação, a célula TH2 libera IL-4, IL-5, IL-6 e IL-10. As três primeiras destas citocinas facilitam a diferenciação das células B recém-formadas em **células B de memória** e em **plasmócitos** secretores de anticorpos, enquanto a IL-10 inibe a proliferação das células TH1. A interação de CD40 com o ligante de CD40 facilita a mudança de classe de IgM para IgG, e a interação entre CD28 e CD80 aumenta a atividade da célula TH2. A IL-4 facilita a mudança de isotipo (classe de imunoglobulina) para IgE.

Eliminação de Células Transformadas por Vírus Mediada por Células T Auxiliares (Células TH1)

Na maioria dos casos, os CTLs precisam receber um sinal da célula TH1 para serem capazes de destruir células transformadas por vírus. Entretanto, antes que esse sinal possa ser dado, a célula TH1 precisa ser ativada por uma APC que apresenta o epítipo adequado (Fig. 12-3).

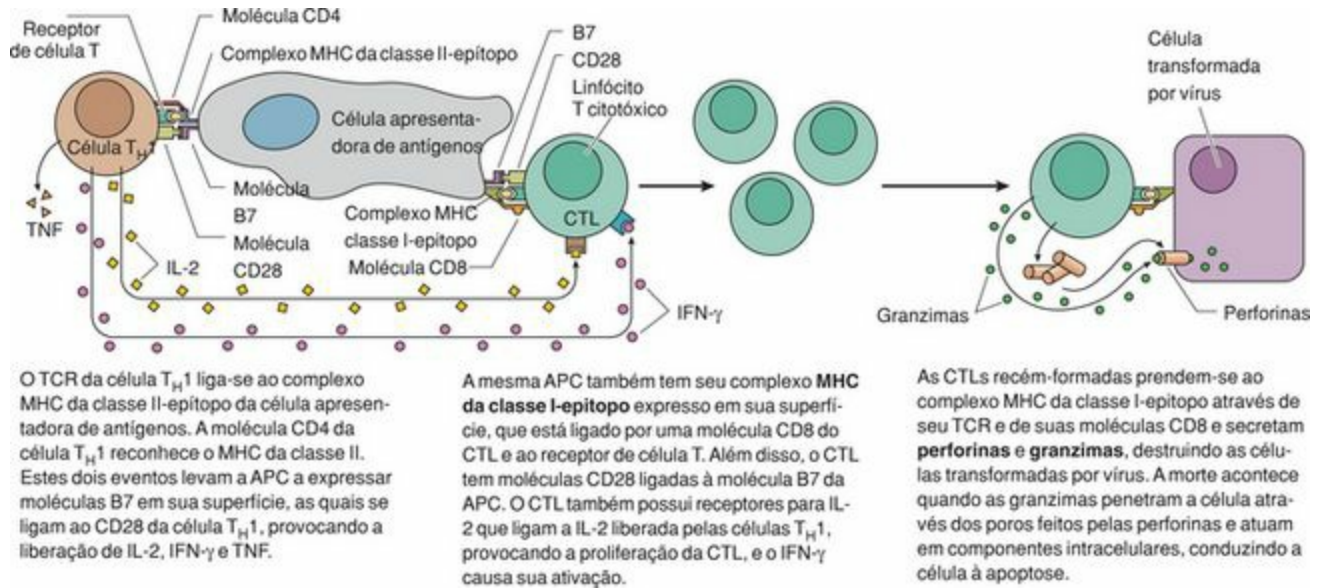


Figura 12-3 Ativação de células T citotóxicas por células T auxiliares (células TH1) para a eliminação de células transformadas por vírus. APC, célula apresentadora de antígenos; CD, molécula do grupo de diferenciação; CTL, linfócito T citotóxico; IFN-γ, interferon gama; MHC, complexo principal de histocompatibilidade; TCR, receptor de célula T; TNF, fator de necrose tumoral.

Sinal 1. O TCR e a molécula CD4 da célula TH1 precisam reconhecer o complexo epítipo-MHC II da superfície de uma APC. Quando estes eventos ocorrem, a APC expressa uma molécula denominada B7 em sua superfície.

Sinal 2. A molécula CD28 da célula TH1 liga-se à molécula B7 da APC.

A célula TH1 torna-se agora ativada e libera IL-2, IFN-γ e TNF. O IFN-γ provoca a ativação e proliferação do CTL, quando aquele CTL está ligado à mesma APC e quando as seguintes condições são satisfeitas:

Sinal 1. O TCR e a **molécula CD8** do CTL precisam reconhecer o **complexo epítipo-MHC I** da APC; além disso, a molécula CD28 do CTL precisa ligar-se à molécula B7 da APC.

Sinal 2. A IL-2 liberada pelas células TH1 liga-se aos receptores para IL-2 do CTL.

O CTL torna-se agora ativado e prolifera rapidamente. Os CTLs recém-formados buscam células transformadas por vírus ligando-se com seu TCR e CD8 ao complexo epítipo-MHC I da célula transformada. A morte da célula-alvo pode ocorrer de uma das seguintes maneiras:

A ligação (em presença de cálcio) provoca liberação de **perforinas**, um grupo de glicoproteínas que

são intimamente relacionadas ao fragmento C9 do complexo de ataque à membrana do sistema complemento. As perforinas se inserem na membrana plasmática das células transformadas e, por agregação, formam poros hidrofílicos. Estes poros podem tornar-se tão grandes e tão abundantes que a célula-alvo é incapaz de manter a integridade de seu citoplasma, e a célula sofre necrose. É interessante observar que o CTL está protegido da autodestruição pelas perforinas por causa da presença do proteoglicano sulfato de condroitina A nas vesículas que contêm granzimas.

A ligação (em presença de cálcio) provoca a liberação de perforinas e de **granzimas**. As granzimas são liberadas dos grânulos de armazenamento do CTL; estas enzimas penetram nas células transformadas através dos poros formados pelas perforinas e conduzem as células para a apoptose, levando-as à morte em poucos minutos.

A ligação também pode colocar o ligante do Fas do CTL em contato com a proteína Fas (CD95) da membrana da célula-alvo. Quando o número destes ligantes do Fas e proteínas Fas ligadas, alcança um limiar, o agrupamento das proteínas Fas induz a cascata de proteínas intracelulares que leva à apoptose.

Observe que certas APCs muito ativas podem atuar como primeiro sinal. Neste caso, o CTL não necessita de uma célula T_H intermediária, mas pode liberar IL-2 e pode ativar-se.

Células TH1 Auxiliam Macrófagos a Matar Bactérias

As bactérias que são fagocitadas pelos macrófagos podem proliferar facilmente dentro dos fagossomas (que se tornam infectados) porque os macrófagos não podem destruir estes microrganismos antes de serem ativados pelas células TH1 (Fig. 12-4).

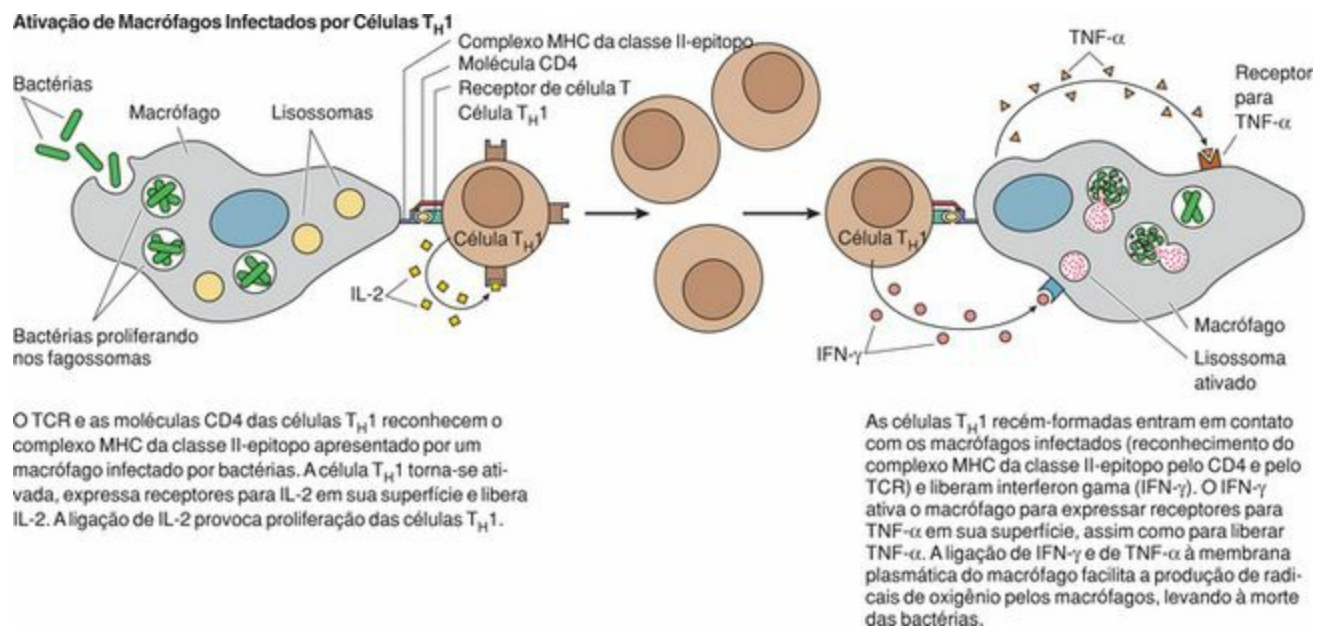


Figura 12-4 Ativação de macrófagos pelas células T. CD, molécula de grupo de diferenciação; IL, interleucina; IFN-γ, interferon gama; MHC, complexo principal de histocompatibilidade; TCR, receptor de célula T; TNF-α, fator de necrose tumoral alfa.

Sinal 1. As moléculas TCR e CD4 da célula TH1 precisam reconhecer o complexo epitopo-MHC da classe II do macrófago que fagocitou as bactérias.

Sinal 2. A célula TH1 expressa receptores para IL-2 em sua superfície e libera IL-2, que se liga aos receptores, ativando-se desta maneira.

A célula TH1 ativada prolifera rapidamente e as células TH1 recém-formadas entram em contato com macrófagos que estão infectados com bactérias.

Sinal 1. As moléculas TCR e CD4 da célula TH1 precisam reconhecer o complexo epitopo-MHC da classe II do macrófago infectado, e a célula T libera IFN-γ.

CORRELAÇÕES CLÍNICAS

O **vírus da imunodeficiência humana (HIV)**, a causa da **síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS)**, liga-se a moléculas CD4 das células TH e injeta seu eixo central nesta célula. O vírus incapacita a célula e, com a expansão do vírus, infecta outras células TH, reduzindo, desse modo, seu número. Em consequência disto, as pessoas infectadas geralmente tornam-se incapazes de montar uma resposta imunológica contra infecções bacterianas ou virais. As vítimas sucumbem por infecções secundárias causadas por microrganismos oportunistas ou por malignidades.

Sinal 2. O IFN- γ ativa o macrófago, o qual então expressa receptores para TNF- α em sua superfície e libera a citocina TNF- α .

Quando estes dois fatores, IFN- γ e TNF- α , ligam-se a seus receptores nos macrófagos, eles facilitam a produção de radicais de oxigênio pelos macrófagos, resultando na morte das bactérias.

ÓRGÃOS LINFÓIDES

Os órgãos linfóides são classificados em duas categorias:

Os **órgãos linfóides primários (centrais)** são responsáveis pelo desenvolvimento e pela maturação dos linfócitos, tornando-os células maduras e imunocompetentes.

Os **órgãos linfóides secundários (periféricos)** são responsáveis pelo ambiente adequado no qual as células imunocompetentes podem reagir umas com as outras, assim como com antígenos e outras células, para montarem uma resposta imunológica contra antígenos ou agentes patogênicos invasores.

Em humanos, o fígado fetal, a medula óssea pré-natal e pós-natal e o timo constituem os órgãos linfóides primários. Os linfonodos, o baço e os tecidos linfóides associados às mucosas (assim como a medula óssea pós-natal) constituem os órgãos linfóides secundários⁴.

Timo

O timo é um órgão linfóide primário que é o local de maturação dos linfócitos T.

O timo, situado no mediastino superior e se estendendo por sobre os grandes vasos do coração, é um pequeno órgão encapsulado composto por dois **lobos**. Cada lobo origina-se separadamente da terceira (e possivelmente da quarta) bolsa faríngea do embrião. Os linfócitos T originados do mesoderma penetram o timo e recebem instruções para se tornarem imunologicamente competentes.

O timo origina-se precocemente no embrião e continua a crescer até a puberdade, quando pode pesar de 35 a 40 g. Após os primeiros anos de vida, o timo começa a **involuir** (atrofiar) e torna-se infiltrado por células adiposas. Entretanto, ele pode continuar a funcionar até mesmo em adultos idosos.

Da cápsula do timo, composta por tecido conjuntivo denso não modelado, partem septos que penetram os lobos subdividindo-os em **lóbulo**s incompletos (Fig. 12-5). Cada lóbulo é constituído por um córtex e uma medula, embora o córtex e a medula de lóbulos adjacentes sejam confluentes.

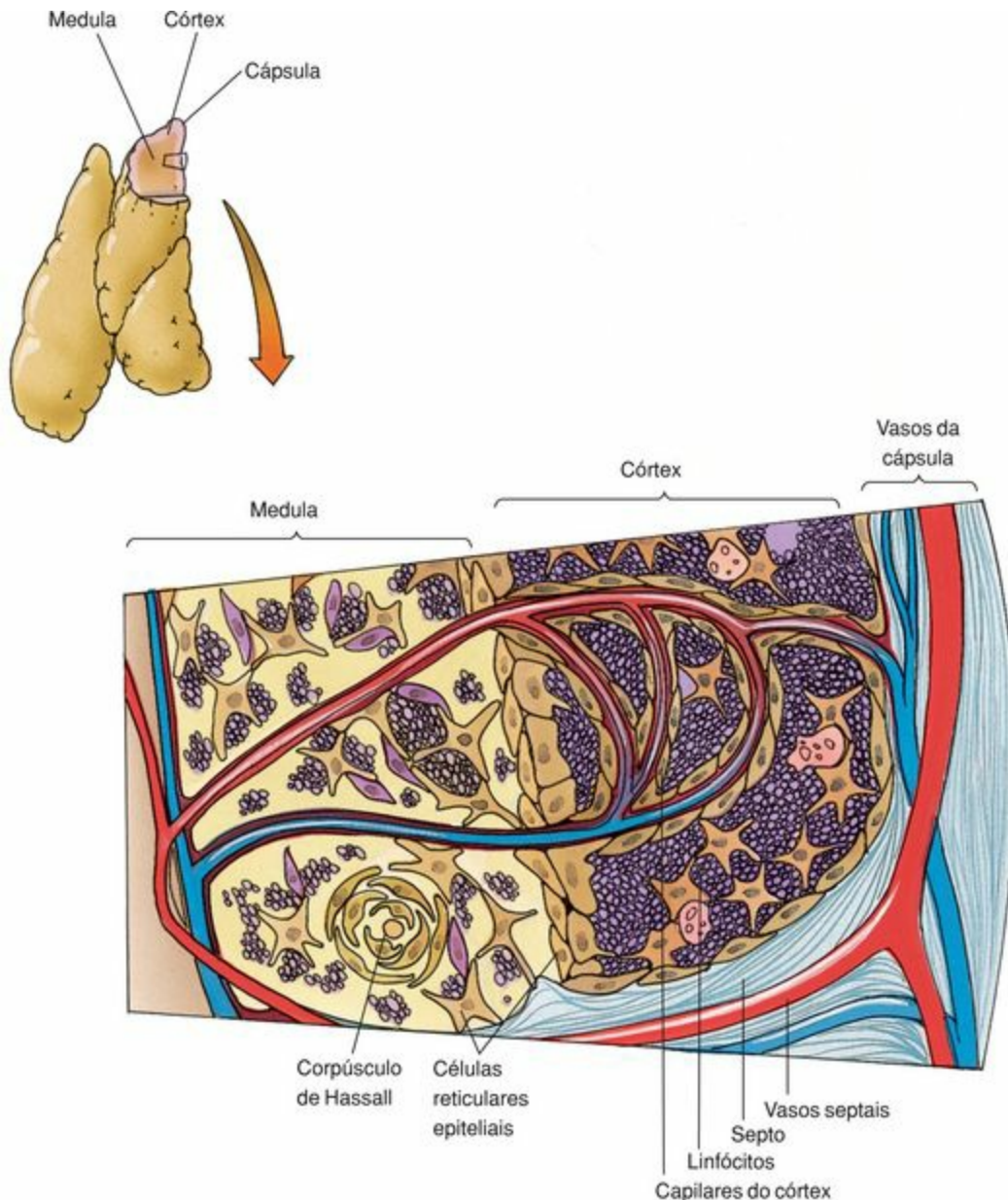


Figura 12-5 Esquema do timo demonstrando seu suprimento sanguíneo e sua organização histológica.

Córtex do Timo

A obtenção de células T imunologicamente competentes, a eliminação de linfócitos T intolerantes a componentes do próprio organismo (self) e o reconhecimento do MHC ocorrem no córtex do timo.

Histologicamente, o córtex do timo tem um aspecto muito mais escuro do que a medula, por causa da presença de um grande número de **linfócitos T (timócitos)** (Fig. 12-6; veja também a Fig. 12-5). As células T imunologicamente incompetentes (células progenitoras das linhagens de linfócitos T) deixam a medula óssea e migram para a periferia do córtex do timo, onde elas proliferam intensamente e são instruídas a tornarem-se células T imunocompetentes. Além dos linfócitos, o córtex contém macrófagos e **células reticulares epiteliais**. Acredita-se que, em humanos, as células reticulares epiteliais se originem do endoderma da terceira (e possivelmente da quarta) bolsa faríngea. Três tipos de células reticulares epiteliais estão presentes no córtex do timo:

As **células do tipo I** separam o córtex da cápsula de tecido conjuntivo e das trabéculas, e envolvem os elementos vasculares do córtex. Estas células formam junções de oclusão umas com as outras, isolando completamente o córtex do timo do restante do corpo. Os núcleos das células do tipo I são polimorfos e têm um nucléolo bem definido.

As **células do tipo II** estão localizadas no córtex intermediário. Estas células têm longos prolongamentos largos e semelhantes a bainhas, que formam junções do tipo desmossomas umas com as outras. Estes prolongamentos formam um retículo celular que subdivide o córtex do timo em pequenos compartimentos cheios de linfócitos. Os núcleos das células do tipo II são grandes, palidamente corados e com pouca heterocromatina. O citoplasma também é claro e é muito rico em tonofilamentos (filamentos de citoqueratinas).

As **células do tipo III** estão localizadas no córtex profundo e na junção corticomedular. O citoplasma e os núcleos destas células são mais densos do que os das células reticulares epiteliais dos tipos I e II. O RER das células do tipo III apresentam cisternas dilatadas, o que é indicativo de síntese protéica. As células reticulares epiteliais do tipo III também têm prolongamentos largos, semelhantes a bainhas, que formam compartimentos cheios de linfócitos. Estas células participam na formação de junções de oclusão umas com as outras e com células reticulares epiteliais da medula; isto isola o córtex da medula.

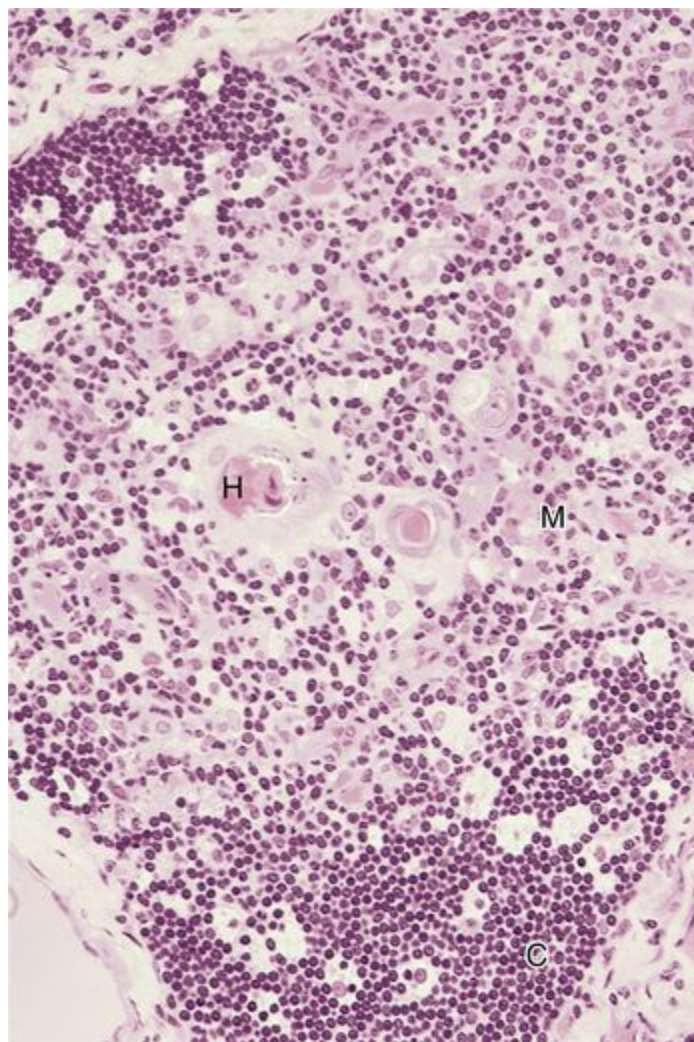


Figura 12-6 Fotomicrografia de um lóbulo do timo (124×). O córtex periférico (C) se cora mais intensamente do que a medula central (M), que é caracterizada pela presença dos corpúsculos de Hassall (H).

Estes três tipos de células reticulares epiteliais isolam completamente o córtex do timo e, desta maneira, impedem as células T em desenvolvimento de entrarem em contato com antígenos estranhos. As células dos tipos II e III, assim como as células interdigitantes derivadas da medula óssea (APCs), também apresentam **antígenos próprios**, moléculas do **MHC da classe I** e moléculas do **MHC da classe II** para as células T em desenvolvimento. Os linfócitos T em desenvolvimento cujos TCRs reconhecem proteínas próprias, ou cujas moléculas CD4 ou CD8 não são capazes de reconhecer as moléculas do MHC da classe I ou do MHC da classe II, sofrem apoptose antes de poderem deixar o córtex. É interessante observar que 98% das células T em desenvolvimento morrem no córtex e são fagocitadas pelos macrófagos residentes, que são denominados **macrófagos de corpo tingível**. As células sobreviventes penetram a medula do timo como linfócitos T virgens e de lá (ou da junção corticomedular) são distribuídos para os órgãos linfóides secundários através do sistema vascular.

Medula

A medula é caracterizada pela presença dos corpúsculos de Hassall. Todos os timócitos da medula são células T imunocompetentes.

A medula do timo cora-se muito menos intensamente do que o córtex porque sua população de linfócitos não é tão abundante e porque contém um grande número de células reticulares epiteliais derivadas do endoderma (Figs. 12-5 e 12-6). Existem três tipos de células reticulares epiteliais na medula:

As **células do tipo IV** são encontradas em íntima associação com as células do tipo III do córtex e participam da formação da junção corticomedular. Os núcleos destas células têm uma malha grosseira de cromatina, e seu citoplasma se cora fortemente e é rico em tonofilamentos.

As **células do tipo V** formam o retículo celular da medula. Os núcleos destas células são polimorfos, com uma malha de cromatina perinuclear bem definida e um evidente nucléolo.

As **células do tipo VI** constituem a característica mais típica da medula do timo. Estas células grandes, palidamente coradas, coalescem umas em torno das outras, formando os **corpúsculos tímicos** (ou **corpúsculos de Hassall**) cujo número aumenta com a idade da pessoa (Figs. 12-5 e 12-6). As células do tipo VI podem tornar-se altamente queratinizadas e até mesmo calcificadas. Ao contrário das células reticulares epiteliais do tipos IV e V, as células reticulares epiteliais tipo VI podem ser de origem ectodérmica. A função dos corpúsculos tímicos é desconhecida, embora eles possam ser o local de morte dos linfócitos T na medula.

Suprimento Vascular

O suprimento vascular do córtex forma uma barreira hemato-tímica muito poderosa que impede as células T em desenvolvimento de entrarem em contato com as macromoléculas presentes no sangue.

O timo recebe numerosas artérias pequenas, que atravessam a cápsula e são distribuídas por todo o órgão através das trabéculas presentes entre os lóbulos adjacentes. Ramos destes vasos não têm acesso direto ao córtex; em vez disso, das trabéculas eles penetram a junção corticomedular, onde formam leitos capilares que penetram no córtex.

Os capilares do córtex são do tipo **contínuo**, possuem uma lâmina basal espessa e são revestidos por uma bainha de células reticulares epiteliais tipo I que forma uma **barreira hematotímica**. Desta maneira, as células T em desenvolvimento do córtex são protegidas de entrar em contato com macromoléculas estranhas presentes no sangue. Entretanto, as macromoléculas próprias do organismo podem atravessar a barreira hematotímica (provavelmente controlada pelas células reticulares epiteliais), possivelmente para eliminar aquelas células T programadas contra antígenos próprios. A rede de capilares corticais drena para pequenas vênulas situadas na medula.

As células T recém-formadas, imunologicamente incompetentes, derivadas da medula óssea, deixam os vasos sangüíneos na junção corticomedular e migram para a periferia do córtex. Quando estas células se tornam maduras, elas se deslocam para o córtex mais profundo e penetram a medula como células virgens, mas imunocompetentes. Elas deixam a medula através das veias que drenam o timo.

Histofisiologia do Timo

A função primária do timo é instruir as células T imunoincompetentes a adquirirem imunocompetência.

As células T em desenvolvimento proliferam intensamente no córtex, começam a expressar seus marcadores de superfície, e são testadas para a sua habilidade de reconhecer **moléculas do MHC próprias** e **epitopos próprios**. As células que são incapazes de reconhecer as moléculas do MHC das classes I e II próprias são destruídas através de apoptose. Além disso, também são destruídos aqueles linfócitos cujos TCRs foram programados contra macromoléculas próprias.

Acredita-se que o processo de testagem dos linfócitos para moléculas do MHC próprias e epitopos próprios seja uma função das células reticulares epiteliais tipos II e III e das células dendríticas derivadas da medula óssea, pois estes três tipos celulares expressam em sua superfície ambas as classes dos complexos de moléculas epitopo-MHC.

As células reticulares epiteliais do timo produzem pelo menos quatro hormônios que são necessários para a maturação das células T. Provavelmente estes são hormônios parácrinos, atuando a curta distância, embora se acredite que alguns sejam liberados na corrente sanguínea. Estes hormônios incluem **timosina**, **timopoetina**, **timulina** e o **fator tímico humoral**, e eles facilitam a proliferação das células T e a expressão de seus marcadores de superfície. Além disso, hormônios provenientes de fontes extratímicas, especialmente das gônadas, hipófise, tireóide e supra-renal, influenciam a maturação das células T. Os efeitos mais potentes são causados por (1) **adrenocorticosteróides**, os quais diminuem o número de células T no córtex do timo; (2) **tiroxina**, a qual estimula as células reticulares epiteliais corticais a aumentarem a produção de timulina; e (3) **somatotrofina**, que promove o desenvolvimento de células T no córtex do timo.

CORRELAÇÕES CLÍNICAS

A incapacidade congênita do timo de se desenvolver é denominada **síndrome** de DiGeorge. Os pacientes com esta doença não são capazes de produzir células T. Por este motivo, a resposta imunológica de base celular não é funcional, e estes pacientes morrem com pouca idade por causa de infecção. Como estes pacientes também não possuem as glândulas paratireóides, a morte também pode ser causada por **tetania**.

Linfonodos

Os linfonodos são pequenos órgãos encapsulados e ovais, interpostos no trajeto dos vasos linfáticos, que servem como filtros para a remoção de bactérias e outras substâncias estranhas.

Os linfonodos estão localizados em várias regiões do corpo, mas são mais frequentes no pescoço, nas axilas, nas virilhas, ao longo dos grandes vasos e nas cavidades do corpo. Seu parênquima é constituído por coleções de linfócitos T e B, APCs e macrófagos. Estas células linfóides reagem à presença de antígenos através da montagem de uma resposta imunológica na qual macrófagos fagocitam bactérias e outros microrganismos que chegam ao linfonodo através da linfa.

Cada linfonodo é um órgão macio, relativamente pequeno, com menos de 3 cm de diâmetro, e que tem uma cápsula de tecido conjuntivo fibroso, geralmente envolvida por tecido adiposo (Fig. 12-7). Ele tem uma superfície convexa perfurada pelos **vasos linfáticos aferentes**, dotados de valvas, que garantem que a linfa vinda dos vasos entre no linfonodo. A superfície côncava do linfonodo, o **hilo**, é o local em que as artérias e as veias entram e saem do linfonodo. Além disso, a linfa sai do linfonodo através dos **vasos linfáticos eferentes**, que também estão localizados no hilo. Os vasos linfáticos eferentes têm valvas que previnem o refluxo da linfa para o linfonodo.

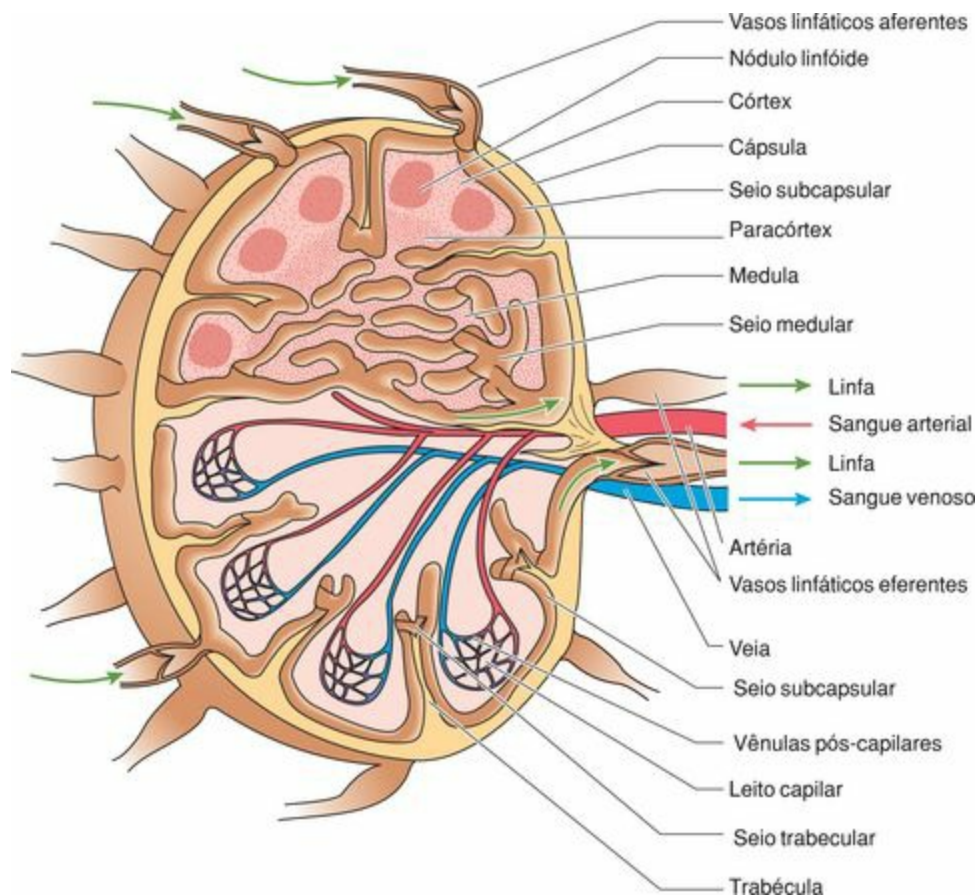


Figura 12-7 Um linfonodo típico.

Na presença de antígenos ou bactérias, os linfócitos do linfonodo proliferam rapidamente e o linfonodo pode aumentar várias vezes seu tamanho normal, tornando-se duro e palpável ao toque.

Histologicamente, o linfonodo é subdividido em três regiões: córtex, paracórtex e medula. Todas as três regiões têm abundantes espaços dilatados revestidos por células reticulares, que formam um revestimento semelhante a um endotélio, através dos quais a linfa circula; estes espaços são caracterizados como os **seios do linfonodo**.

Córtex do Linfonodo

O córtex do linfonodo é subdividido em compartimentos que abrigam nódulos linfóides primários e secundários, ricos em linfócitos B.

A **cápsula**, constituída por tecido conjuntivo denso não modelado, envia **trabéculas** para o tecido linfóide do linfonodo, subdividindo a região externa do **córtex** em compartimentos incompletos, que se estendem até as proximidades do hilo ([Fig. 12-8](#); veja também a [Fig. 12-7](#)). A cápsula é mais espessa no hilo, e à medida que os vasos que entram no parênquima do linfonodo, eles vão sendo revestidos por uma bainha de tecido conjuntivo derivado da cápsula.

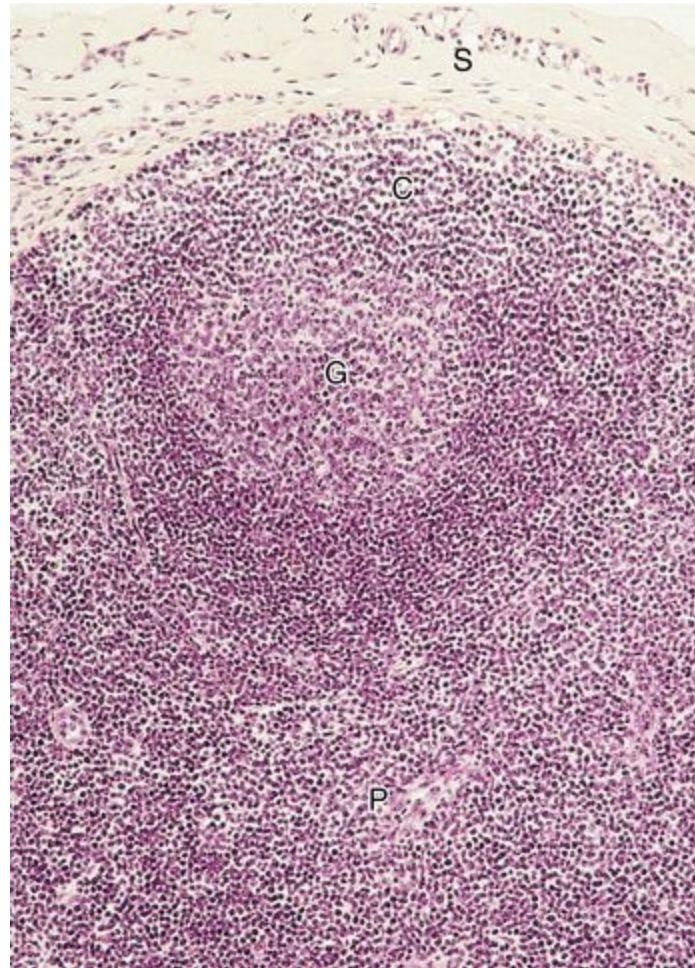


Figura 12-8 Fotomicrografia do córtex do linfonodo (132×), mostrando o seio subcapsular (S), um nódulo linfóide secundário com sua coroa (C), o centro germinativo (G) e o paracórtex (P).

Suspensa da cápsula e das trabéculas há uma rede tridimensional de tecido conjuntivo reticular que forma a estrutura de sustentação de todo o linfonodo.

Os vasos linfáticos aferentes perfuram a superfície convexa da cápsula do linfonodo e lançam a linfa no **seio subcapsular**, que está localizado logo abaixo da cápsula. Este seio é contínuo com os **seios corticais (seios peritrabeculares ou corticais)**, que são paralelos às trabéculas, e destes a linfa vai para os **seios medulares**, e finalmente entra nos **vasos linfáticos eferentes**. Estes seios são formados por tecido linfonóide frouxo, que possuem uma rede de células reticulares estreladas cujos

prolongamentos estão em contato com os de outras células e um revestimento semelhante a um endotélio. Os **macrófagos**, ligados às células reticulares estreladas, fagocitam avidamente partículas estranhas. Além disso, as células linfóides podem entrar ou sair dos seios passando por entre as células reticulares que os revestem.

Nódulos ou Folículos Linfóides

Existem dois tipos de nódulos linfóides: primário e secundário. Os nódulos linfóides secundários possuem um centro germinativo.

Os compartimentos incompletos dentro do córtex contêm **nódulos linfóides primários**, os quais são agregados esféricos de linfócitos B (tanto células B virgens quanto células B de memória) que estão em processo de entrada ou saída do linfonodo (Figs. 12-7 e 12-8). Frequentemente, os centros dos nódulos linfóides são mais palidamente corados e contêm os **centros germinativos**, e estes nódulos linfóides são então denominados **nódulos linfóides secundários**. Os nódulos linfóides secundários formam-se somente em resposta a um estímulo antigênico; acredita-se que eles sejam locais onde são gerados os linfócitos B de memória e os plasmócitos.

A região do nódulo linfóide periférica ao centro germinativo é constituída por um acúmulo denso de pequenos linfócitos que estão migrando do seu local de origem dentro do centro germinativo. Esta região periférica é denominada **coroa** (ou **manto**).

Os centros germinativos apresentam três zonas: uma zona escura, uma zona basal clara e uma zona apical clara. A **zona escura** é o local de intensa proliferação das células B intimamente compactadas (que não possuem sIgs). Estas células, denominadas **centroblastos**, migram para a **zona basal clara**, expressam sIgs, mudam a classe de imunoglobulinas e são denominadas **centrócitos**. Estas células são expostas às **células dendríticas foliculares**, portadoras de antígenos e sofrem uma hipermutação, tornando-se mais proficientes na formação de anticorpos contra o antígeno. As células que não sintetizam as sIgs adequadas são forçadas a entrar em apoptose e são destruídas pelos macrófagos. Os centrócitó recém-formados autorizados a sobreviver entram na **zona apical clara**, onde se tornam **células B de memória** ou **plasmócitos** e, subseqüentemente, saem do folículo secundário.

Paracórtex

A região do nódulo linfóide entre o córtex e a medula é o paracórtex. Ele contém principalmente células T e é a zona timo-dependente do linfonodo.

As APCs (p. ex., células de Langerhans da pele ou células dendríticas das mucosas) migram para a região paracortical do linfonodo para apresentar seu complexo epitopo-MHC classe II para as células T_H. Quando as células T_H se tornam ativadas, elas proliferam, aumentando a largura da zona paracortical a tal ponto que esta pode avançar profundamente na medula. As células T recém-formadas migram para os seios medulares, saem do linfonodo e dirigem-se para a área de atividade antigênica.

As **vênulas de endotélio alto (HEVs, *High Endothelium Venules*)** estão localizadas no paracórtex. Os linfócitos saem dos vasos sanguíneos migrando por entre as células cubóides deste endotélio incomum e entram no tecido linfóide do linfonodo. As células B migram para o córtex externo, enquanto as células T permanecem no paracórtex.

A membrana plasmática dos linfócitos expressa moléculas de superfície, denominadas **selectinas**, que auxiliam a célula no reconhecimento das células endoteliais das HEVs e permitem o rolamento ao longo da superfície destas células. Quando o linfócito entra em contato com as moléculas sinalizadoras adicionais que estão localizadas na membrana plasmática da célula endotelial⁵, as selectinas tornam-se ativadas, ligando-se firmemente à célula endotelial e interrompendo a ação de rolamento do linfócito. Então, através de **diapedese**, o linfócito migra entre as células endoteliais cubóides para sair do lúmen de uma vênula pós-capilar e entrar no parênquima do linfonodo.

Medula

A medula é constituída por seios linfáticos largos e tortuosos, envolvidos por células linfóides que estão organizadas em grupos denominados cordões medulares.

As células dos cordões medulares (linfócitos, plasmócitos e macrófagos) estão emaranhadas em uma rede de fibras reticulares e células reticulares ([Fig. 12-9](#); veja também a [Fig. 12-7](#)). Os linfócitos migram do córtex para os seios medulares, de onde eles entram nos vasos linfáticos eferentes e saem do linfonodo. Cortes histológicos da medula também mostram a presença de trabéculas, originadas da cápsula espessa do hilo, contendo vasos sanguíneos que entram e saem do linfonodo.

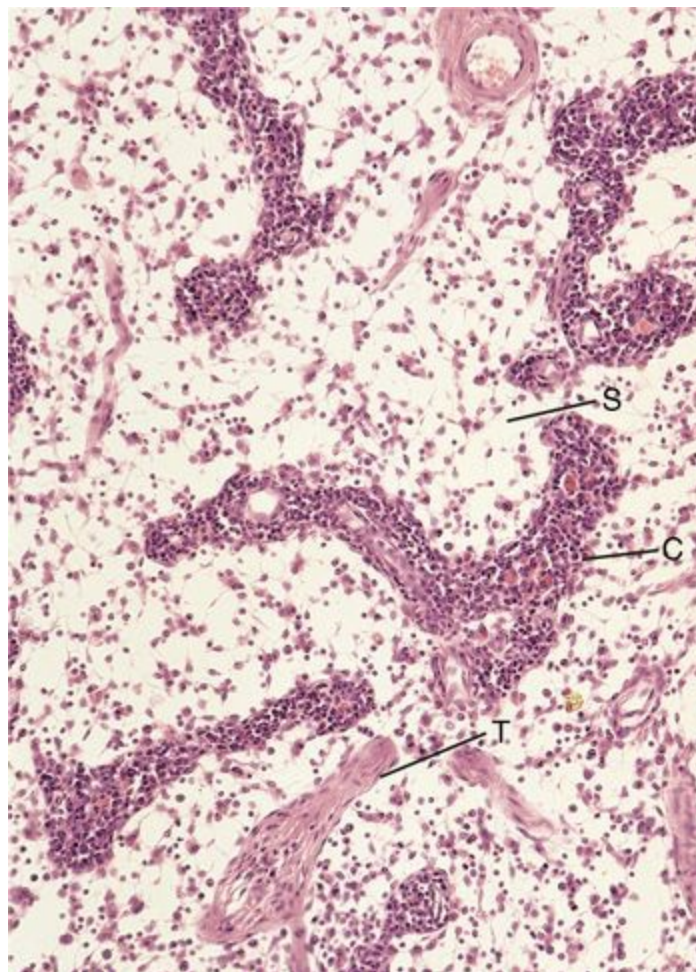


Figura 12-9 Fotomicrografia da medula do linfonodo (132×) com seus seios medulares (S), cordões medulares (C) e trabéculas (T).

Vascularização do Linfonodo

Os vasos arteriais entram no parênquima do linfonodo através do hilo. Estes vasos percorrem toda a medula dentro de trabéculas e tornam-se menores à medida que se ramificam repetidas vezes. Finalmente, eles perdem sua bainha de tecido conjuntivo, penetram o tecido linfóide dos cordões medulares e contribuem para a formação dos leitos capilares da medula. Os pequenos ramos das artérias permanecem nos cordões medulares até alcançarem o córtex. No córtex eles formam um leito de capilares corticais, que é drenado pelas **vênulas pós-capilares** (HEVs). O sangue das vênulas pós-capilares é drenado para veias maiores, que saem do linfonodo pelo hilo.

Histofisiologia dos Linfonodos

Os linfonodos filtram a linfa e atuam como locais de reconhecimento de antígenos.

À medida que a linfa entra no linfonodo, a velocidade de seu fluxo é reduzida, o que dá aos macrófagos residentes nos seios (ou que têm prolongamentos que penetram nele) mais tempo para fagocitar partículas estranhas. Desta maneira, 99% das impurezas presentes na linfa são removidas.

Os linfonodos também funcionam como locais de reconhecimento de antígenos, porque as APCs que entram em contato com antígenos migram para o linfonodo mais próximo e apresentam seu complexo epitopo-MHC aos linfócitos. Além disso, antígenos que circulam pelos linfonodos são capturados pelas **células dendríticas foliculares**, e linfócitos que estão presentes no linfonodo, ou que migram para o linfonodo, reconhecem o antígeno.

Se um antígeno é reconhecido e uma célula B torna-se ativada, esta célula B migra para um **nódulo linfóide primário** e prolifera, formando um centro germinativo, e o nódulo linfóide primário passa a ser denominado **nódulo linfóide secundário**. As células recém-formadas se diferenciam em células B de memória e plasmócitos, saem do córtex e formam os cordões medulares. Cerca de 10% dos plasmócitos recém-formados permanecem na medula e liberam anticorpos os seios medulares. Os plasmócitos restantes penetram os seios e vão para a medula óssea, onde eles continuam a produzir anticorpos até morrerem. Algumas células B de memória permanecem nos nódulos linfóides primários do córtex, mas a maioria deixa o linfonodo e passa a residir em outros órgãos linfóides secundários do corpo. Por isso, quando ocorre uma segunda exposição ao mesmo antígeno, um grande número de células de memória está disponível, de modo que o corpo possa montar uma resposta secundária imediata e potente.

CORRELAÇÕES CLÍNICAS

Os linfonodos estão localizados ao longo do caminho dos vasos linfáticos e formam uma cadeia de linfonodos, de modo que a linfa flui de um linfonodo para o seguinte. Por esta razão, uma infecção pode espalhar-se e células malignas podem estabelecer metástases através de uma cadeia de linfonodos em regiões distantes do corpo.

Baço

O baço, o maior órgão linfóide do corpo, é revestido por uma cápsula de tecido conjuntivo fibroso. Ele possui uma superfície convexa e um lado côncavo denominado hilo.

O baço, o maior órgão linfóide do corpo, está localizado no peritônio no quadrante superior esquerdo da cavidade abdominal. Sua cápsula de tecido conjuntivo fibroelástico não modelado, contendo ocasionalmente **células musculares lisas**, está envolvida pelo peritônio visceral. O epitélio simples pavimentoso do peritônio (mesotélio) fornece ao baço uma superfície lisa. As funções do baço não se limitam à capacidade imunológica de produção de anticorpos e de proliferação de células T e B, mas este órgão também atua como um filtro para o sangue, destruindo hemácias velhas. Durante o desenvolvimento fetal, o baço é um órgão hematopoiético, e quando necessário, ele pode reassumir esta função no adulto. Além disso, em alguns animais (mas não em humanos), o baço atua como um reservatório de hemácias, as quais, quando necessárias, podem ser liberadas na circulação.

O baço tem uma superfície convexa, assim como um lado côncavo, denominado **hilo**. A cápsula do baço é mais espessa no hilo, e este é o local por onde as artérias e as fibras nervosas que a acompanham entram, e de onde saem as veias e os vasos linfáticos esplênicos.

As trabéculas que partem da cápsula conduzem vasos sanguíneos para dentro e para fora do parênquima esplênico ([Fig. 12-10](#)). Histologicamente, o baço tem uma rede tridimensional de **fibras reticulares** e células reticulares associadas (tecido reticular). A rede de fibras reticulares está aderida à cápsula assim como às trabéculas, e formam o arcabouço estrutural deste órgão ([Fig. 12-11](#)).

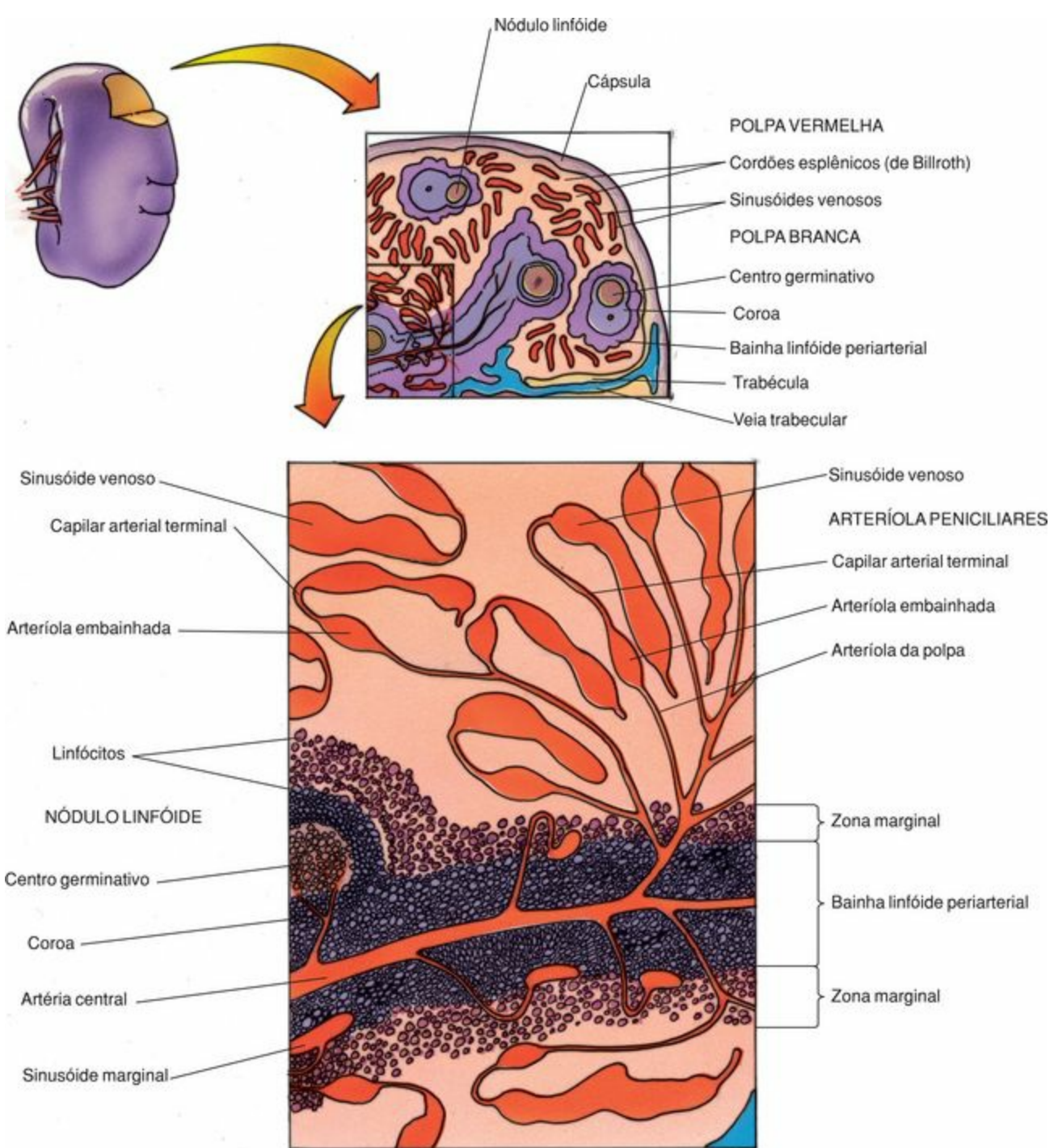


Figura 12-10 Desenho esquemático do baço. *Em cima*, Visão em pequeno aumento da polpa branca e da polpa vermelha. *Embaixo*, Visão em maior aumento da artéria central e seus ramos.

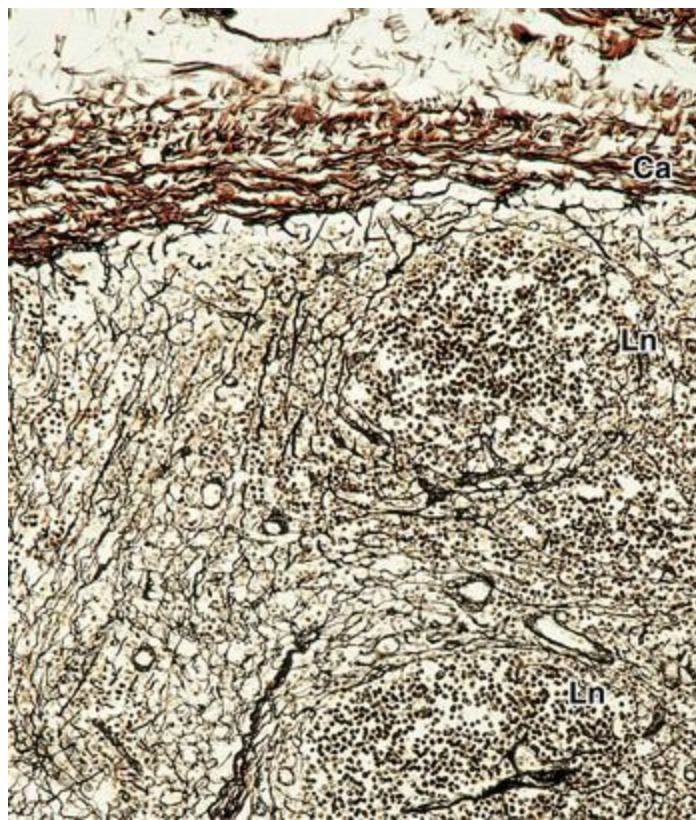


Figura 12-11 Fotomicrografia da arquitetura das fibras reticulares do baço através da técnica de impregnação pela prata (132×). Observe a cápsula (Ca) e o nódulo linfóide (Ln).

Os interstícios da rede de tecido reticular são ocupados por **capilares sinusóides esplênicos (seios venosos)**, por trabéculas contendo vasos sangüíneos e pelo parênquima esplênico conhecido como **polpa esplênica**. O corte de um baço a fresco revela áreas acinzentadas circundadas por áreas avermelhadas; as primeiras constituem a **polpa branca**, e as segundas constituem a **polpa vermelha**. A compreensão do suprimento sangüíneo é essencial para entender a organização e o funcionamento do baço.

Vascularização do Baço

O baço é suprido pela artéria esplênica e é drenado pela veia esplênica; ambos os vasos entram e saem do baço pelo hilo.

A artéria esplênica se ramifica repetidas vezes após atravessar a cápsula de tecido conjuntivo ao nível do hilo do baço. Os ramos destes vasos, as artérias **trabeculares**, são conduzidos para o parênquima esplênico em trabéculas que vão diminuindo de tamanho (Fig. 12-10). Quando as artérias trabeculares têm o seu diâmetro reduzido a cerca de 0,2 mm, elas saem das trabéculas. A túnica adventícia destes vasos que deixam as trabéculas torna-se frouxamente organizada e passa a ser infiltrada por uma bainha de linfócitos, a **bainha linfóide periarterial (BLPA ou PALS *Aeriarterial Lymphoio Shaath*)**. Como este vaso ocupa o centro da BLPA, ele é denominado **artéria central** da polpa branca.

Em seu término, a artéria central da polpa branca perde sua bainha linfóide e se subdivide em vários ramos paralelos e curtos, denominados **arteríolas penicilares**, que penetram na polpa vermelha. As arteríolas penicilares apresentam três regiões: (1) as **arteríolas da polpa**, (2) as **arteríolas embainhadas** (uma região espessada dos vasos envolvida por uma bainha de macrófagos, denominada bainha de Schweigger-Seidel), e (3) os **capilares arteriais terminais**.

Embora se saiba que os capilares arteriais terminais lançam sangue os sinusóides esplênicos, o modo de liberação ainda não é completamente entendido, o que levou à formulação de três teorias da circulação esplênica: (1) circulação fechada, (2) circulação aberta e (3) uma combinação das duas teorias.

Os proponentes da **teoria da circulação fechada** acreditam que o revestimento endotelial dos capilares arteriais terminais é contínuo com o endotélio dos sinusóides (Fig. 12-12). Os pesquisadores que elaboraram a **teoria da circulação aberta** acreditam que os capilares arteriais terminais acabam antes de alcançar os sinusóides, e o sangue percola através da polpa vermelha antes de ir para os seios. Outros pesquisadores ainda acreditam que alguns vasos se conectam aos sinusóides e que outros vasos terminam como canais abertos na polpa vermelha, sugerindo que o baço possui **sistemas de circulação aberta e fechada**.

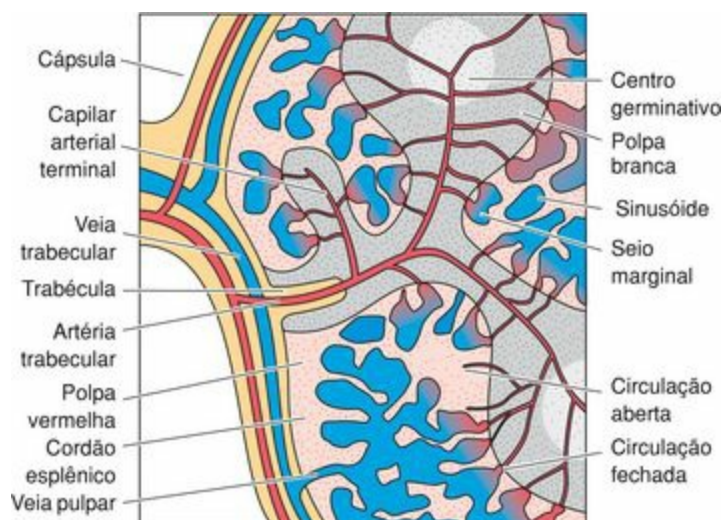


Figura 12-12 Circulação aberta e fechada do baço.

Os sinusóides esplênicos são drenados por pequenas **veias da polpa**, tributárias de veias cada vez maiores, que terminam se juntando e formando a veia **esplênica**, uma tributária da **veia porta**.

Polpa Branca e Zona Marginal

A polpa branca é constituída pelas bainhas linfóides periarteriais contendo células T, e por nódulos linfóides *contendo células B*. A zona marginal contém células B que são *especializadas em reconhecer antígenos timo-independentes*.

A estrutura da polpa branca está intimamente associada com vasos arteriais os quais são caracterizados na polpa branca como artérias centrais e arteríolas centrais. As bainhas linfóides periarteriais (BLPA) que envolvem as artérias centrais são compostas por linfócitos T. Frequentemente, ao longo do trajeto das BLPA estão presentes **nódulos linfóides**, que são constituídos por células B, os quais se desenvolvem ao redor das ramificações das artérias centrais, que são caracterizados como **arteríolas centrais da polpa branca**, os linfócitos B dos nódulos costumam deslocar a arteríola central para uma posição periférica. Os nódulos linfóides podem apresentar **centros germinativos**, indicativos de estímulo antigênico ([Fig. 12-13](#); veja também a [Fig. 12-10](#)). As BLPA e os nódulos linfóides constituem a polpa branca, e como no linfonodo, as células T e B estão dispostas em localizações específicas.

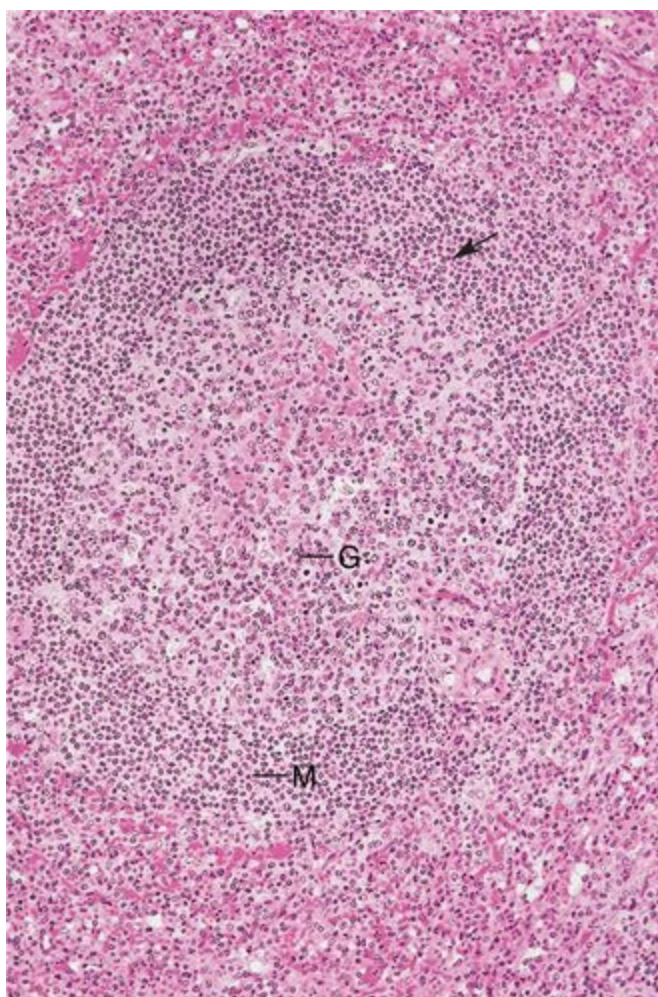


Figura 12-13 Fotomicrografia da polpa branca e da zona marginal do baço (116×). G, centro germinativo; M, zona marginal. Observe a arteríola central da polpa branca (*seta*).

As regiões de polpa branca estão circundadas pela **zona marginal**, com 100 µm de largura, que

separa a polpa branca da polpa vermelha (Fig. 12-14; veja as Figs. 12-10 e 12-13). Esta zona é constituída por plasmócitos, linfócitos T e B, macrófagos e **células dendríticas interdigitantes** (APCs). Além disso, numerosos pequenos canais vasculares, os **sinusóides marginais**, estão presentes na zona marginal, especialmente envolvendo os nódulos linfóides. Delicados capilares sangüíneos, que se irradiam da arteríola central, dirigem-se para a polpa vermelha, retornam e lançam seu sangue nos seios marginais.

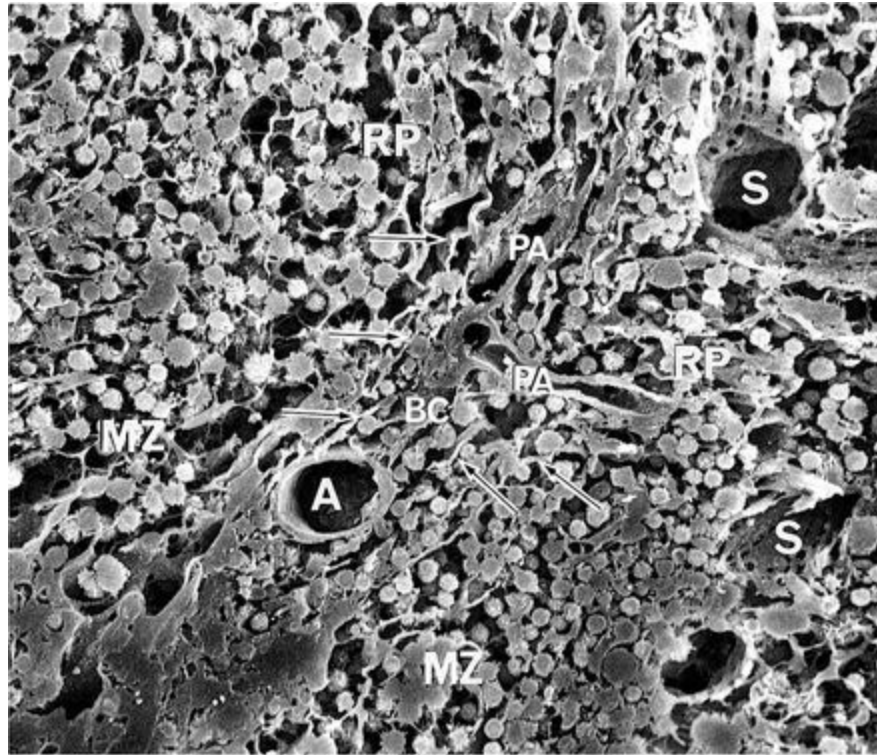


Figura 12-14 Eletromicrografia de varredura da zona marginal e da polpa vermelha adjacente do baço (680×). Note as células reticulares achatadas periaarteriais (*setas*). A, artéria central; BC, canal de ligação da zona marginal; MZ, zona marginal; PA, artéria penicilar; RP, polpa vermelha; S, seio venoso.

(De Sasou S, Sugai T: *Periaarterial lymphoid sheath in the rat spleen: A light, transmission, and scanning electron microscopic study. Anat Rec* 232:15-24, 1992.)

Como os espaços entre as células endoteliais destes sinusóides podem ter de 2 a 3 μm de largura, é aí que as células sangüíneas, os antígenos e o material particulado têm seu primeiro acesso livre ao parênquima esplênico. Assim, os seguintes eventos ocorrem na zona marginal:

As APCs testam o material transportado pelo sangue, pesquisando por antígenos.

Os macrófagos atacam microrganismos presentes no sangue.

O conjunto circulante de linfócitos T e B deixa a corrente sangüínea e entra em seus locais preferenciais na polpa branca.

Os linfócitos entram em contato com as células dendríticas interdigitantes; se elas reconhecem o complexo epitopo-MHC, os linfócitos iniciam uma resposta imunológica dentro da polpa branca.

As células B reconhecem e reagem contra os antígenos timo-independentes (como os polissacarídeos da parede de bactérias).

Polpa Vermelha

A polpa vermelha do baço é constituída pelos sinusóides esplênicos e pelos cordões esplênicos (de Billroth).

A polpa vermelha assemelha-se a uma esponja, e os espaços da esponja representam os sinusóides e o material da esponja entre os espaços representa os cordões esplênicos⁶ (Fig. 12-10).

O revestimento endotelial dos **sinusóides (ou seios) esplênicos**⁷ é incomum, pois suas células são fusiformes, semelhantes às tábuas de um barril (Fig. 12-15). Além disso, são comuns espaços (2 a 3 μm de largura) entre as células adjacentes. Os sinusóides são envolvidos por fibras reticulares (contínuas com as dos cordões esplênicos) que se enovelam ao seu redor como delgadas cordas individuais. As fibras reticulares estão organizadas perpendicularmente ao eixo longitudinal dos sinusóides e são recobertas por uma **lâmina basal**. Portanto, os sinusóides esplênicos têm uma lâmina basal descontínua.

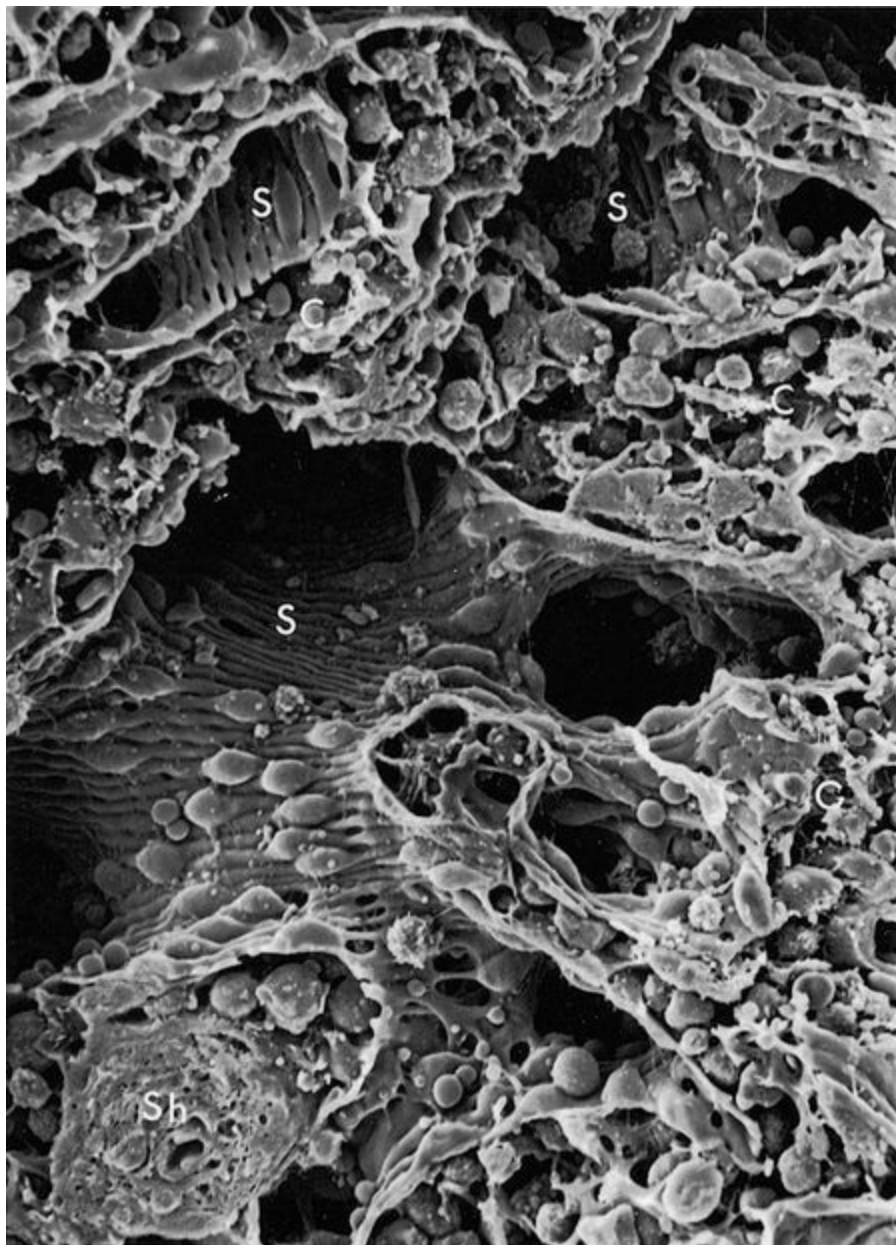


Figura 12-15 Eletromicrografia de varredura das células de revestimento dos sinusóides

delimitadas pelos cordões esplênicos (500×). C, cordões esplênicos; S, seios venosos; Sh, arteríola embainhada.

(De Leeson TS, Leeson CR, Paparo AA: Text-Atlas of Histology. Philadelphia, WB Saunders, 1988.)

Os **cordões esplênicos** são constituídos por uma rede de tecido linfóide frouxo, com células reticulares e fibras reticulares, cujos interstícios são ocupados por elementos figurados do sangue extravasado. As fibras reticulares estão envolvidas por **células reticulares estreladas**, as quais isolam estas fibras (formadas por colágeno do tipo III) do sangue, impedindo que as plaquetas reajam contra o colágeno(coagulação). Os **macrófagos** são particularmente numerosos nas vizinhanças dos sinusóides.

Histofisiologia do Baço

O baço filtra o sangue, produz células linfóides, elimina ou inativa antígenos presentes no sangue, destrói plaquetas e hemácias velhas, e participa da hematopoiese.

À medida que o sangue entra nos sinusóides marginais da zona marginal, ele passa por uma zona rica em macrófagos. Estas células fagocitam antígenos, bactérias e outras partículas presentes no sangue. O material que não é eliminado na zona marginal é removido na polpa vermelha na periferia dos sinusóides esplênicos.

As células linfóides são formadas na polpa branca em resposta a um estímulo antigênico. As células B de memória e os plasmócitos são formados nos nódulos linfóides, enquanto as várias subcategorias de células T são formadas nas BLPA's. As células T e B recém-formadas entram nos sinusóides marginais e migram para o local do estímulo antigênico ou se tornam parte do conjunto de linfócitos circulantes. Alguns plasmócitos podem permanecer na zona marginal, produzindo anticorpos e liberando imunoglobulinas nos sinusóides marginais. Entretanto, a maioria dos plasmócitos migra para a medula óssea, onde produz e libera seus anticorpos nos sinusóides da medula óssea.

Antígenos solúveis transportados pelo sangue são inativados pelos anticorpos formados contra eles, enquanto bactérias tornam-se **opsonizadas** e são eliminadas pelos macrófagos ou neutrófilos. Células transformadas por vírus são mortas pelos CTLs formados nas BLPA's da polpa branca.

Os macrófagos destroem plaquetas envelhecidas e monitoram hemácias à medida que estas migram dos cordões esplênicos por entre as células endoteliais em direção aos sinusóides (Fig. 12-16). Como as hemácias velhas perdem a sua flexibilidade (assim como as hemácias infectadas pelo plasmódio, o parasita da malária), elas não são mais capazes de passar pelos espaços entre as células endoteliais e são fagocitadas pelos macrófagos. Os fagócitos também monitoram a superfície da membrana dos eritrócitos, que são destruídas da seguinte maneira:

As hemácias velhas perdem resíduos de ácido siálico de suas macromoléculas de superfície, expondo resíduos de galactose.

Os resíduos de galactose que são expostos na membrana da hemácia induzem sua fagocitose.

As hemácias fagocitadas pelos macrófagos são destruídas dentro dos fagossomas.

A hemoglobina é catabolizada em suas porções heme e globina.

A porção de globina é dissociada em seus aminoácidos constituintes, que se tornam parte do conjunto de aminoácidos circulantes do sangue.

As moléculas de ferro são transportadas para a medula óssea pela **transferrina** e são utilizadas na formação de novos eritrócitos.

O heme é convertido em **bilirrubina** e excretado pelo fígado na **bile**.

Os macrófagos também fagocitam plaquetas e neutrófilos danificados ou mortos.

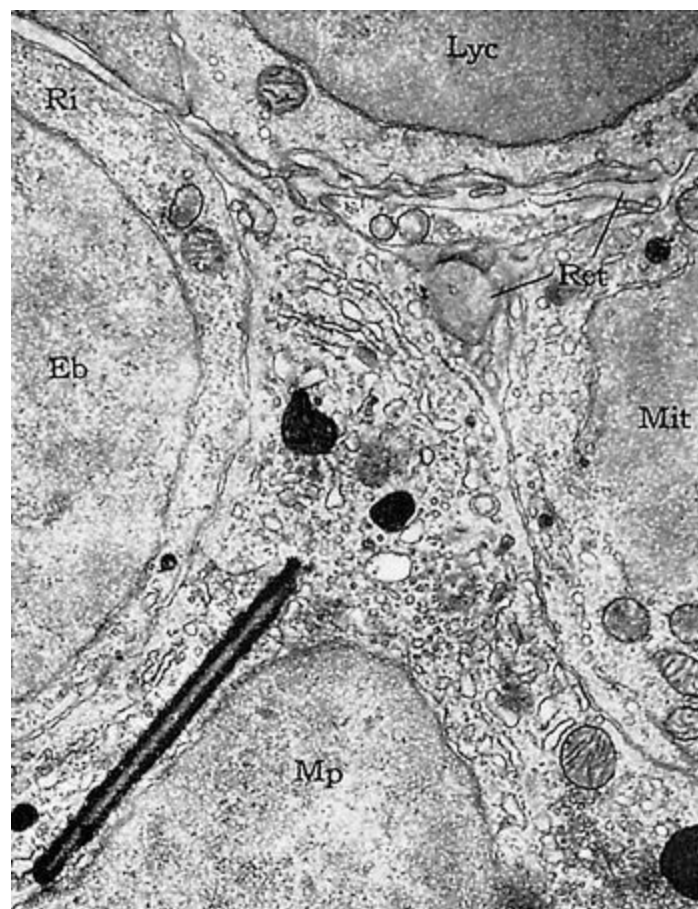


Figura 12-16 Eletromicrografia de um macrófago contendo material fagocitado, incluindo um corpo cristalóide. Mp, macrófago; Mit, célula sofrendo mitose; Lyc, linfócito; Eb, eritroblasto; Ret, fibras reticulares nos espaços intersticiais; Ri, ribossomas.

(De Rhodin JAG: An Atlas of Ultrastructure. Philadelphia, WB Saunders, 1963.)

Durante o segundo trimestre da gestação, o baço participa ativamente na **hematopoiese**; entretanto, após o nascimento, a formação das células do sangue ocorre somente na medula óssea. Quando se torna necessário, o baço pode retomar sua função hematopoiética.

CORRELAÇÕES CLÍNICAS

Como o baço é um órgão friável (frágil), um grande trauma no quadrante abdominal superior esquerdo pode causar ruptura do baço. Em casos graves, o baço pode ser removido cirurgicamente, sem comprometer a vida da pessoa. Os eritrócitos envelhecidas são então fagocitadas pelos macrófagos do fígado e da medula óssea.

Tecido Linfóide Associado à Mucosa (MALT, Mucosa-Associated Lymphoid Tissue)

O tecido linfóide associado à mucosa (MALT) é constituído de infiltrados não encapsulados de tecido linfóide difuso e de nódulos linfóides localizados nas mucosas dos tratos gastrointestinal, respiratório e urinário. Os melhores exemplos destes acúmulos são o **tecido linfóide associado ao tubo digestivo** (GALT *Gut-Associated Lymphoid Tissue*) o **tecido linfóide associado aos brônquios** (BALT *Bronchus Associated Lymphoid Tissue*) e as **tonsilas** (ou amídalas).

Tecido Linfóide Associado ao Tubo Digestivo

O acúmulo mais proeminente do GALT está localizado no íleo e é conhecido como placas de Peyer.

O GALT é composto por folículos linfóides ao longo do comprimento do trato gastrointestinal. A maioria dos folículos linfóides estão isolados uns dos outros; entretanto, no íleo, eles formam agregados linfóides denominados **placas de Peyer** (Fig. 12-17). Os folículos linfóides das placas de Peyer são constituídos por células B envolvidas por uma região de tecido linfóide difuso contendo células T e numerosas APCs.

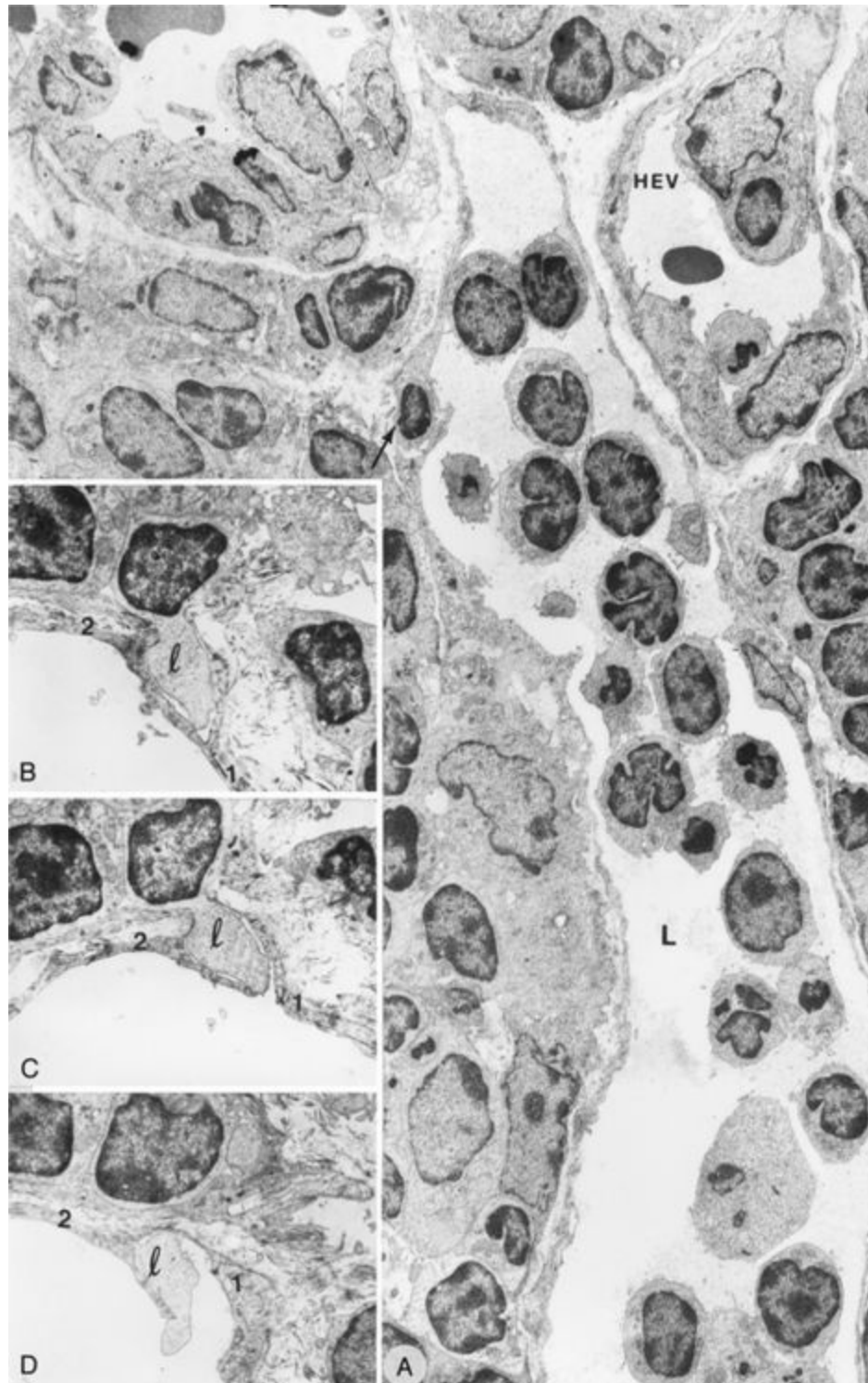


Figura 12-17 Eletromicrografias de transmissão. A, Placa de Peyer mostrando um vaso linfático (L) da área interfolicular cheio de linfócitos e que possui um canal intra-endotelial que inclui linfócitos (*seta*) na parede endotelial (3.000×). Observe a vênula pós-capilar de endotélio alto (HEV). B-D, Cortes seriados ultrafinos que documentam os vários estágios da migração de um linfócito através de um canal intra-endotelial composto por uma (1) e duas (2) células endoteliais (9.000×). *ℓ*, linfócito.

(De Azzali G, Arcari MA: Ultrastructural and three-dimensional aspects of the lymphatic vessels of the absorbing peripheral lymphatic apparatus in Peyer's patches of the rabbits. Anat Rec 258:76; 2000.)

Embora o íleo seja revestido por um epitélio simples cilíndrico as regiões imediatamente adjacentes aos folículos linfóides são revestidas por células semelhantes a células pavimentosas, conhecidas como **células M (células com micropregas)**. Acredita-se que as células M capturam antígenos e os transferem (sem processá-los em epitopos) para os macrófagos localizados nas placas de Peyer ([Cap. 17](#)).

As placas de Peyer não têm vasos linfáticos aferentes, mas elas têm drenagem linfática eferente. Elas recebem pequenas arteríolas que formam um leito capilar drenado por vênulas de endotélio alto (HEVs). Os linfócitos destinados a entrar nas placas de Peyer têm receptores que indicam que seu destino específico são as HEVs do GALT.

Tecido Linfóide Associado aos Brônquios

O **BALT** é semelhante às placas de Peyer, exceto pela sua localização nas paredes dos brônquios, especialmente nas regiões em que os brônquios e os bronquíolos se bifurcam. Como no GALT, o revestimento epitelial destes nódulos linfóides muda de pseudoestratificado cilíndrico ciliado com células caliciformes para **células M**.

Vasos linfáticos aferentes estão ausentes, embora a drenagem linfática tenha sido demonstrada. A rica vascularização do BALT indica seu possível papel sistêmico, assim como um papel localizado no processo imunológico. A maioria das células é de linfócitos B, embora APCs e células T estejam presentes. Os linfócitos destinados a entrar no BALT têm receptores específicos que indicam o seu destino determinado para as HEVs deste tecido linfóide.

Tonsilas (ou Amídalas)

As tonsilas ou amídalas (palatinas, faríngea e linguais) são agregados não encapsulados de nódulos linfóides que protegem a entrada da orofaringe. Por causa de sua localização, as tonsilas estão interpostas no caminho dos antígenos inspirados e ingeridos. Elas reagem contra estes antígenos produzindo linfócitos e montando uma resposta imunológica.

As **tonsilas palatinas** bilaterais estão localizadas no limite da cavidade oral com a orofaringe, entre os arcos palatoglosso e palatofaríngeo. A região profunda de cada tonsila palatina é isolada dos tecidos adjacentes por uma **pseudo-cápsula** de tecido conjuntivo denso fibroso. A região superficial das tonsilas palatinas é revestida por um epitélio estratificado pavimentoso não-queratinizado, que se invagina no parênquima da tonsila formando de 10 a 12 **criptas** profundas. Frequentemente, as criptas contêm resíduos de alimentos, células epiteliais descamadas, leucócitos mortos, bactérias e outras substâncias antigênicas.

O parênquima da tonsila é constituído por numerosos nódulos linfóides, muitos dos quais apresentam centros germinativos, indicativos de formação de células B.

A **tonsila faríngea** única fica no teto da nasofaringe. Ela é semelhante às tonsilas palatinas, mas sua pseudo-cápsula incompleta é mais delgada. Em vez de criptas, a tonsila faríngea apresenta dobras longitudinais pouco profundas, denominadas **pregas**. Ductos de glândulas seromucosas abrem-se na base das pregas. A região superficial desta tonsila é revestida por um epitélio pseudo-estratificado cilíndrico ciliado, interposto com áreas de epitélio estratificado pavimentoso (Fig. 12-18).

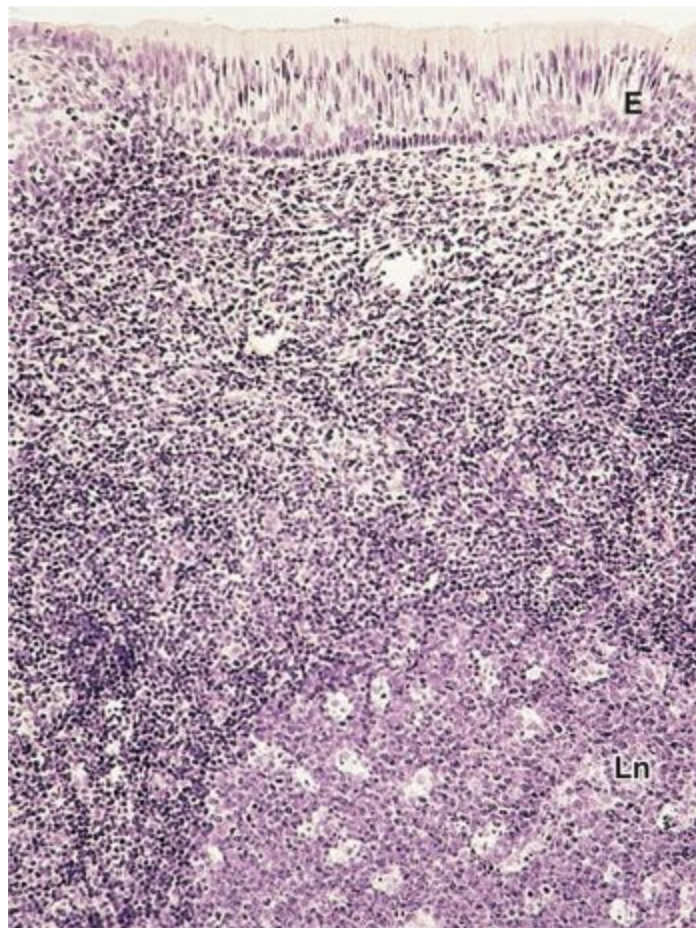


Figura 12-18 Fotomicrografia de um nódulo linfóide (Ln) da tonsila faríngea, mostrando seu epitélio pseudo-estratificado cilíndrico ciliado (E) e um centro germinativo do nódulo secundário (132×).

O parênquima da tonsila faríngea é constituído por nódulos linfóides, alguns dos quais apresentam centros germinativos. Quando este tipo de tonsila se encontra inflamado, ela é denominada **adenóide**.

As **tonsilas linguais** estão localizadas na superfície dorsal do terço posterior da língua e são revestidas, em sua região superficial, por um epitélio estratificado pavimentoso não-queratinizado. A região profunda das tonsilas linguais tem uma pseudo-cápsula muito delicada que a separa do tecido conjuntivo subjacente. As tonsilas linguais têm numerosas criptas, cujas bases recebem os ductos das pequenas glândulas salivares mucosas. O parênquima das tonsilas linguais é constituído por nódulos linfóides, que freqüentemente apresentam centros germinativos.

¹ N. do R. C: A medula óssea não é propriamente um órgão linfóide, mas sim um órgão mielóide. Esta caracterização de “órgão linfóide” para a medula óssea decorre do fato de ela ser o órgão no qual ocorre a maturação dos linfócitos B na espécie humana, daí representando o “órgão linfóide primário” ou central para linfócitos B.

² N. do R. C: As letras gregas utilizadas para a designação das cadeias pesadas das imunoglobulinas são α (alfa), δ (delta), γ (gama), ϵ (épsilon) e μ (mi).

³ N. do R. C.: A resposta imunológica de base humoral é aquela na qual ocorre produção de

anticorpos, que são liberados no sangue ou na linfa, ou seja, nos humores do organismo, que são fluidos corporais. Daí a designação para este tipo de resposta imunológica.

- ⁴ N. do R. C.: A classificação dos órgãos linfóides aqui exposta está relacionada apenas ao contexto funcional da maturação dos linfócitos, e não no contexto estrutural, pois a medula óssea e o fígado não são órgãos com constituição de tecido linfóide.
- ⁵ N. do R. C: Genéricamente, as moléculas na membrana plasmática das células endoteliais das HEVs são chamadas de adressinas.
- ⁶ N. do R. C.: A polpa vermelha do baço é uma “esponja; porém, em uma linguagem histológica, a polpa vermelha do baço é mais um exemplo de tecido linfóide frouxo, formado por uma malha tridimensional de células reticulares associadas a fibras reticulares, além de macrófagos e toda a variedade de elementos figurados do sangue retida nessa malha. Como os sinusóides do linfonodo são locais de passagem e filtração de um líquido (no caso, a linfa), o que caracteriza estrutural e funcionalmente as áreas de tecido linfóide frouxo, a polpa vermelha do baço também é um local de passagem e filtração — neste caso, do sangue.
- ⁷ N. do R. C: Na literatura histológica há dois termos que, embora semelhantes, sugerem coisas diferentes. Os capilares sinusóides da polpa vermelha do baço, pelo fato de serem capilares especializados e que apresentam uma luz mais ampla, são freqüentemente denominados seios venosos, inclusive porque já representam o início da circulação venosa do baço. Por isso, é conveniente perceber e não confundir esta terminologia dos sinusóides esplênicos com os seios do linfonodo, que são realmente espaços alargados de tecido linfóide frouxo por onde a linfa passa e é drenada, mas que não são vasos, embora representem canais para a passagem de um líquido (no caso, a linfa).

Sistema Endócrino

O sistema endócrino regula as atividades metabólicas em certos órgãos e tecidos do corpo, auxiliando assim a obtenção da homeostasia. O sistema nervoso autônomo regula certos órgãos e tecidos através de impulsos que iniciam a liberação de neurotransmissores, que produzem respostas rápidas nos tecidos que são afetados. Entretanto, o sistema endócrino produz um efeito lento e difuso através de substâncias químicas chamadas **hormônios**, as quais são liberadas na corrente sanguínea para influenciar células-alvo em áreas remotas. Embora os sistemas nervoso e endócrino funcionem em vias diferentes, os dois sistemas interagem para modular e coordenar as atividades metabólicas do corpo.

O **sistema endócrino** consiste em **glândulas sem ductos**, grupos distintos de células dentro de certos órgãos do corpo, e **células endócrinas** isoladas no revestimento epitelial dos sistemas digestivo e respiratório. (Os últimos são discutidos nos Capítulos 17 e 15, respectivamente.) As **glândulas endócrinas**, o objetivo deste capítulo, são ricamente vascularizadas, de modo que seus produtos de secreção possam ser liberados nos delicados espaços do tecido conjuntivo entre as células e leitos capilares, a partir dos quais entram na corrente sanguínea. As glândulas endócrinas incluem o corpo pineal, a **hipófise**, a **tireóide**, as **paratireóides** e as **supra-renais**. Diferentemente das glândulas endócrinas, que não possuem ductos, as várias glândulas exócrinas (discutidas em outros capítulos) lançam suas secreções em um sistema de ductos e exercem apenas efeitos locais.

HORMÔNIOS

Os hormônios são mensageiros químicos que são produzidos pelas glândulas endócrinas e liberados na corrente sangüínea para as células-alvo ou órgãos.

A natureza química de um hormônio determina seu mecanismo de ação. A maioria dos hormônios induz a vários efeitos nas células-alvo (p. ex., efeitos de curta e longa duração). Os hormônios são classificados em três tipos, com base em sua composição:

Proteínas e polipeptídeos — a maior parte deles é de natureza hidrossolúvel (p. ex., insulina, glucagon e hormônio folículo-estimulante [FSH]).

Derivados de aminoácidos — a maior parte deles é de natureza hidrossolúvel (p. ex., tiroxina e adrenalina).

Esteróides e derivados de ácidos graxos — a maior parte deles é de natureza lipossolúvel (p. ex., progesterona, estradiol e testosterona).

Uma vez que um hormônio tenha sido liberado na corrente sangüínea e alcançado a vizinhança de sua célula-alvo, ele primeiramente se liga a receptores específicos sobre a (ou dentro da) célula-alvo. Os receptores para certos hormônios (a maioria proteínas e hormônios peptídicos) estão localizados na membrana plasmática (**receptores de superfície celular**) da célula-alvo, enquanto outros receptores estão localizados no citoplasma e se ligam apenas a hormônios que se difundem através da membrana plasmática. A ligação de um hormônio a seu receptor desencadeia uma mensagem na célula-alvo, iniciando a **transdução do sinal**, ou seja, a tradução do sinal em uma reação bioquímica.

Os hormônios esteróides e tireoidianos se ligam a receptores citoplasmáticos. O complexo receptorhormônio resultante se transloca para o núcleo, onde se liga diretamente ao ácido desoxirribonucléico (DNA) próximo a um sítio promotor, estimulando deste modo a transcrição gênica. Entretanto, pelo menos alguns hormônios esteróides podem se ligar aos receptores na membrana plasmática da célula-alvo, e assim as ações do hormônio podem ser mediadas diretamente sem transcrição gênica ou síntese protéica. Nem o hormônio nem o receptor sozinho podem iniciar a resposta na célula-alvo.

Os hormônios que se ligam a receptores de superfície celular localizados na membrana plasmática usam vários mecanismos diferentes para induzir uma resposta em suas células-alvo. A cada instante, acredita-se que o complexo hormônio-receptor induza uma proteína quinase para fosforilar certas proteínas regulatórias, assim gerando uma resposta biológica ao hormônio. Por exemplo, alguns complexos receptor-hormônio estimulam a adenilato ciclase a sintetizar o monofosfato cíclico de adenosina (AMPc), o qual estimula a proteína quinase A no citosol. Em tal exemplo, o AMPc age como um **segundo mensageiro**. Vários segundos mensageiros adicionais foram identificados, incluindo: (1) **3',5'-monofosfato cíclico de guanosina (GMPc)**, (2) **metabólitos do fosfatidilinositol**, (3) **íons cálcio** e (4) **íons sódio** (em neurônios).

Alguns complexos receptor-hormônio estão associados a proteínas de ligação ao trifosfato de

guanosina (GTP) (**proteínas G**), que se acoplam ao receptor para induzir respostas hormonais nas células-alvo. Por exemplo, os receptores para noreadrenalina, hormônio estimulador da tireóide (TSH *thyroid stimulating hormone*) e serotonina usam proteínas G para ativar um segundo mensageiro, o qual induz uma resposta metabólica. Outros hormônios, tais como insulina e hormônio do crescimento, usam **receptores catalíticos** que ativam proteínas quinases para fosforilar proteínas-alvo.

Uma vez que o hormônio tenha ativado a sua célula-alvo, um sinal inibitório é gerado e retorna à glândula endócrina (**mecanismo de retroalimentação**), direta ou indiretamente, para interromper a secreção do hormônio. O mecanismo de retroalimentação também opera de um outro modo: quando os níveis hormonais são inadequados para induzir uma resposta metabólica suficiente no alvo, um sinal de retroalimentação positivo é liberado, viaja até a glândula endócrina, e inicia um aumento da secreção do hormônio. Por isso, através do mecanismo de retroalimentação, a regulação das glândulas endócrinas mantém a homeostase.

Muitos dos hormônios que circulam na corrente sanguínea estão em excesso. Geralmente, eles estão ligados a proteínas plasmáticas, que os tornam biologicamente inativos, mas eles podem ser rapidamente liberados de seu estágio inativo, e assim tornam-se ativos. Os hormônios tornam-se permanentemente inativados em seu tecido-alvo; adicionalmente, eles podem ser degradados e destruídos no fígado e nos rins.

GLÂNDULA HIPÓFISE

A glândula hipófise, composta por porções derivadas do ectoderma oral e do neuroectoderma, produz hormônios que regulam o crescimento, o metabolismo e a reprodução.

A **hipófise** é uma glândula endócrina que produz vários hormônios que são responsáveis pela regulação do crescimento, da reprodução e do metabolismo. Ela possui duas subdivisões que se desenvolvem de origens embrionárias diferentes: (1) a **adeno-hipófise** se desenvolve de uma evaginação do ectoderma oral (**bolsa de Rathke**) que reveste a cavidade oral primitiva (estomodeu), e (2) a **neuro-hipófise** se desenvolve do neuroectoderma como uma evaginação do diencéfalo. Subseqüentemente, tanto a adeno-hipófise quanto a neurohipófise são unidas e encapsuladas em uma glândula única. Entretanto, como cada subdivisão tem uma origem embriológica diferente, os constituintes celulares e as funções de cada uma também diferem.

A hipófise encontra-se abaixo do hipotálamo do encéfalo, ao qual está conectada estendendo-se inferiormente a partir do diencéfalo. Ela se assenta na fossa hipofisária, uma depressão óssea na sela túrcica do osso estenóide revestida pela dura-máter, sendo recoberta por uma porção da dura-máter chamada de **diafragma da sela**. A glândula mede aproximadamente 1 cm por 1 cm a 1,5 cm; tem 0,5 cm de espessura e pesa cerca de 0,5 g em homens e um pouco mais nas mulheres.

A hipófise está conectada ao encéfalo através de vias nervosas; ela também tem um rico suprimento vascular a partir de vasos que suprem o encéfalo, atestando a intercomunicação dos dois sistemas em manter um equilíbrio fisiológico. De fato, a secreção de quase todos os hormônios produzidos pela hipófise é controlada por sinais nervosos ou hormonais a partir do hipotálamo. Além de controlar a hipófise, o hipotálamo também recebe informações de várias áreas do sistema nervoso central (*i. e.*, informações a respeito dos níveis plasmáticos circulantes de eletrólitos e hormônios) e controla o sistema nervoso autônomo; conseqüentemente, o hipotálamo é o centro do encéfalo para a manutenção da homeostase.

Dentro de cada subdivisão da hipófise estão localizadas várias regiões contendo células especializadas que liberam diferentes hormônios ([Fig. 13-1](#) e [Fig. 13-2](#)). As subdivisões da hipófise e os nomes das regiões são:

Adeno-hipófise (hipófise anterior)

- *Pars distalis* (*pars anterior* ou parte distal)
- *Pars intermedia* (ou parte intermediária)
- *Pars tuberalis* (ou parte tuberal)

Neuro-hipófise (hipófise posterior)

- Eminência mediana
- Infundíbulo
- *Pars nervosa* (ou parte nervosa)

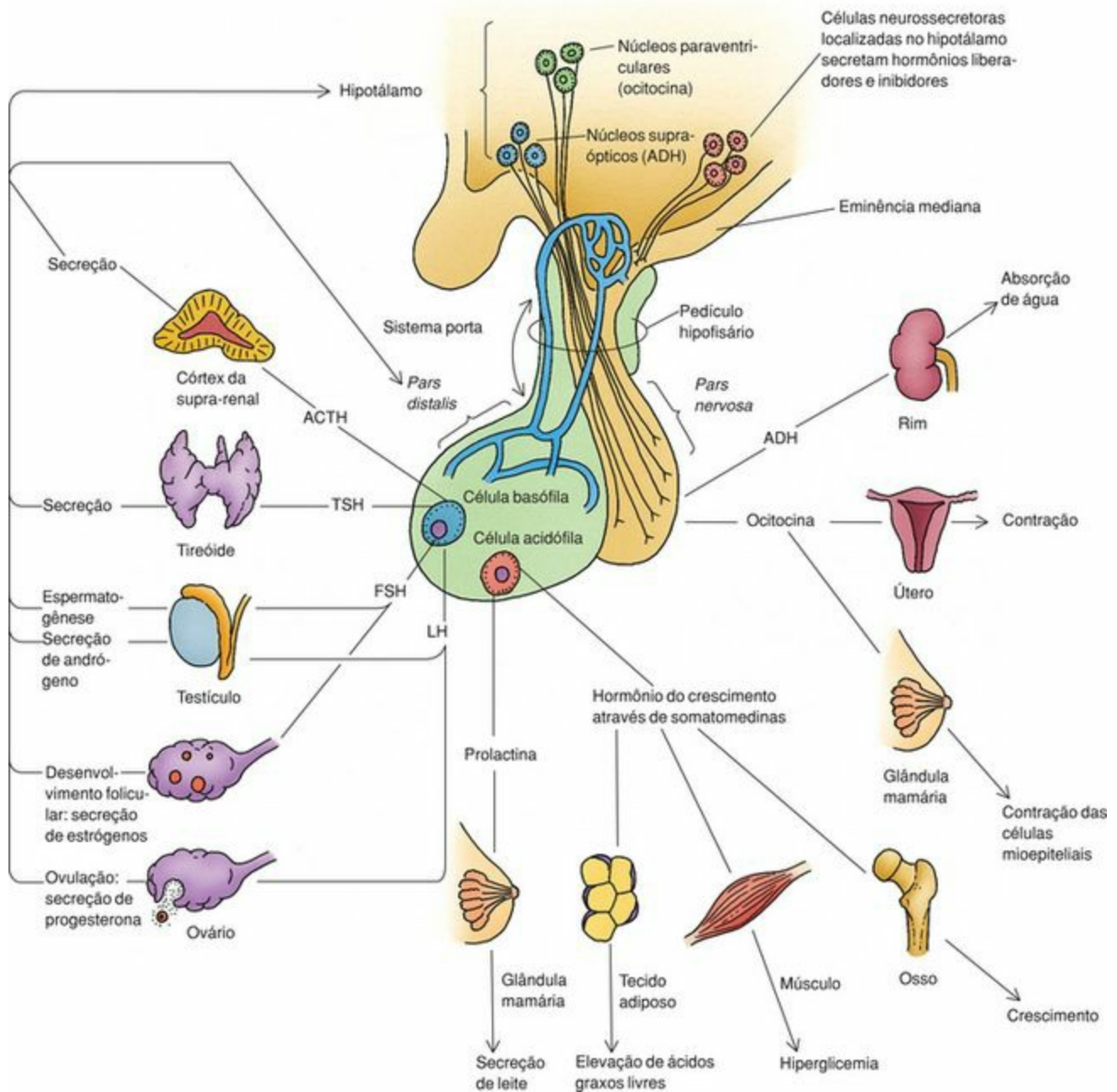


Figura 13-1 A glândula hipófise e seus órgãos-alvo. ACTH, hormônio adrenocorticotrófico; ADH, hormônio antidiurético; FSH, hormônio folículo-estimulante; LH, hormônio luteinizante; TSH, hormônio tireotrófico.

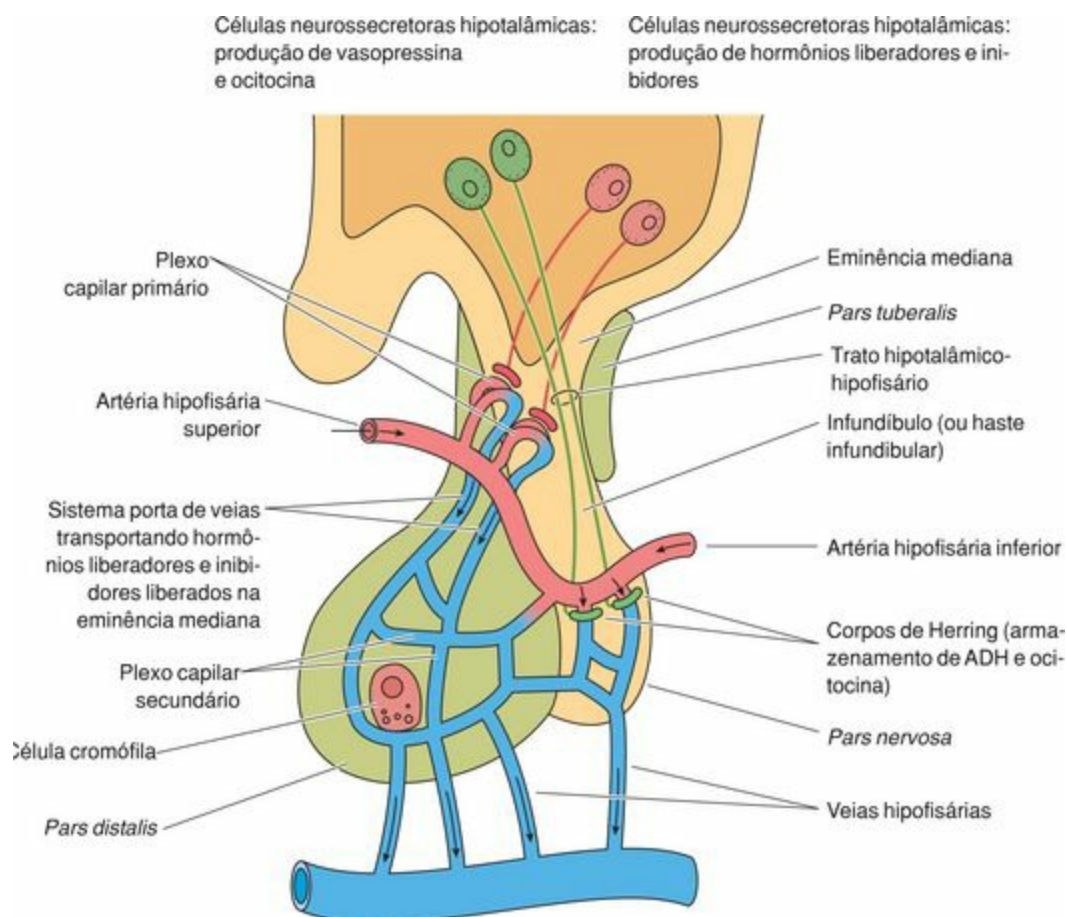


Figura 13-2 A glândula hipófise e seu sistema circulatório. ADH, hormônio antidiurético.

Entre os lobos anterior (representado *pela pars distalis* e posterior (formado pela *pars intermedia* da adeno-hipófise e *pela pars nervosa* da neuro-hipófise) da hipófise estão remanescentes das bolsas de Rathke (células epiteliais), os quais envolvem um colóide amorfo. A *pars tuberalis* forma um manguito ao redor da haste do infundíbulo.

Suprimento Sangüíneo e Controle da Secreção

O sistema porta hipofisário de veias libera hormônios de neurosecreção a partir do plexo capilar primário da eminência mediana para o plexo capilar secundário da pars distalis.

O suprimento arterial da hipófise é fornecido por dois pares de vasos originados da artéria carótida interna (Fig. 13-2). As **artérias hipofisárias superiores** irrigam a *pars tuberalis* e o infundíbulo. Elas também formam uma extensa rede capilar, o **plexo capilar primário**, na eminência mediana. As **artérias hipofisárias inferiores** irrigam primariamente o lobo posterior (principalmente para a neurohipófise), embora elas também enviem poucos ramos para o lobo anterior.

As **veias portas hipofisárias** drenam o plexo capilar primário da eminência mediana, e lançam o sangue no **plexo capilar secundário** localizado na *pars distalis* (Fig. 13-2). Os capilares de ambos plexos são fenestrados. Os **hormônios hipotalâmicos neurosecretores**, produzidos no hipotálamo e armazenados na eminência mediana, entram no plexo capilar primário e são drenados pelas veias portas hipofisárias, as quais passam através do infundíbulo e se conectam ao plexo capilar secundário no lobo anterior. Neste plexo, os hormônios neurosecretores deixam o sangue para estimular ou inibir as células do parênquima. Assim, o sistema porta hipofisário é o sistema de suprimento vascular que é usado para a regulação hormonal *da pars distalis* pelo hipotálamo.

Axônios de neurônios originados em várias porções do hipotálamo terminam ao redor deste plexo capilar primário. As terminações destes axônios diferem de outros axônios do corpo, porque em vez de liberar um sinal para outra célula, eles liberam **hormônios (ou fatores) liberadores ou inibidores** diretamente no leito capilar primário. Estes hormônios são captados pelo sistema porta hipofisário e liberados no leito capilar secundário *da pars distalis*, onde regulam a secreção de vários hormônios da hipófise anterior. A seguir são listados os principais hormônios (ou fatores) liberadores e inibidores:

- › **hormônio liberador do hormônio estimulador da tireóide (TRH)** estimula a liberação do TSH.
- › **hormônio liberador de corticotrofina (CRH)** estimula a liberação de corticotrofina.
- › **hormônio liberador de somatotropina (SRH)** estimula a liberação de somatotrofina (hormônio do crescimento).
- › **hormônio liberador de hormônio luteinizante (LHRH)** estimula a liberação do hormônio luteinizante (LH) e de hormônio folículo-estimulante (FSH).
- › **hormônio liberador de prolactina (PRH)** estimula a liberação de prolactina.
- › **fator inibidor de prolactina (PIF)** inibe a secreção de prolactina.

Os efeitos fisiológicos dos hormônios hipofisários estão resumidos na [Tabela 13-1](#).

Tabela 13-1 Efeitos Fisiológicos dos Hormônios Hipofisários

Hormônio	Hormônio Liberador/Inibidor	Função

<i>Pars Distalis</i>		
Somatotropina (hormônio do crescimento)	<i>Liberador: SRH</i> <i>Inibidor: Somatostatina</i>	O efeito generalizado na maioria das células é aumentar as taxas metabólicas, estimular as células hepáticas a liberar somatomedinas (fatores de crescimento semelhantes à insulina I e II), as quais estimulam a proliferação da cartilagem e auxiliam no crescimento de ossos longos
Prolactina	<i>Liberador: PRH</i> <i>Inibidor: PIF</i>	Promove o desenvolvimento das glândulas mamárias durante a gravidez; estimula a produção de leite após o parto (a secreção de prolactina é estimulada pela sucção)
Hormônio adrenocorticotrófico (ACTH, corticotrofina)	<i>Liberador: CRH</i>	Estimula a síntese e liberação de hormônios (cortisol e corticosterona) pelo córtex da supra-renal
Hormônio folículo-estimulante (FSH)	<i>Liberador: LHRH</i> <i>Inibidor: Inibina (em homens)</i>	Estimula o crescimento de folículos ovarianos primeira secundários e a secreção de estrógeno; estimula as células de Sertoli nos túbulos seminíferos a produzir a proteína de ligação a andrógenos
Hormônio luteinizante (LH)	<i>Liberador: LHRH</i>	Auxilia o FSH na promoção da ovulação, formação do corpo lúteo e secreção de progesterona e estrógenos, formando <i>um feedback</i> negativo para o hipotálamo para inibir o LHRH em mulheres
Hormônio estimulante de células intersticiais (ICSH) no homem		Estimula as células de Leydig a secretar e liberar testosterona, o que forma <i>um feedback</i> negativo para o hipotálamo para inibir o LHRH em homens
Hormônio tireotrófico (TSH) (tireotrofina)	<i>Liberador: TRH</i> <i>Inibidor: Feedback negativo suprime através do sistema nervoso central</i>	Estimula a síntese e a liberação de hormônios da tireóide, o que aumenta a taxa metabólica
<i>Pars nervosa</i> ¹ Ocitocina		Estimula as contrações do músculo liso do útero durante o orgasmo; causa contrações do útero grávidico no parto (a estimulação da cérvix envia sinais ao hipotálamo para secretar mais ocitocina); a sucção envia sinais ao hipotálamo, resultando na produção de mais ocitocina, causando contrações de células mioepiteliais de glândulas mamárias, auxiliando na ejeção do leite
Vasopressina (hormônio antidiurético [ADH])		Conserva a água corporal por meio do aumento da reabsorção de água pelos rins; considera-se que possa ser um hormônio regulado pela pressão osmótica; causa a contração dos músculos lisos das artérias, aumentando assim a pressão sanguínea; pode restaurar a pressão sanguínea normal após hemorragia grave.

CRH, hormônio liberador de corticotrofina; LHRH, hormônio liberador de hormônio luteinizante; PIF, fator inibidor de prolactina; PRH, hormônio liberador de prolactina; SRH, hormônio liberador de somatotrofina; TRH, hormônio liberador de tireotrofina.

1 N. do R. C.: A [Tabela 13-1](#) traz, em sua primeira coluna, hormônios que são produzidos e liberados pela pars distalis da adenohipófise. Na mesma coluna estão relacionados os dois hormônios que são apenas liberados pela pars nervosa da neuro-hipófise, porém produzidos no hipotálamo.

Adeno-hipófise

A hipófise anterior, ou adeno-hipófise, se desenvolve a partir da bolsa de Rathke, um divertículo do ectoderma oral. A adeno-hipófise consiste *na pars distalis, pars intermedia e pars tuberalis*.

Pars Distalis

As células parenquimatosas da pars distalis consiste em células cromófilas e cromófobas.

A *pars distalis*, ou lobo anterior da hipófise, é coberta por uma cápsula fibrosa e é composta de cordões de células parenquimatosas que são rodeados por fibras reticulares; estas fibras também envolvem os grandes capilares fenestrados do plexo capilar secundário. Um escasso tecido conjuntivo encontra-se localizado primariamente ao redor das artérias hipofisárias e das veias portas. O revestimento endotelial dos capilares é fenestrado, o que facilita a difusão de fatores liberados para as células parenquimatosas e fornece sítios de entrada para as secreções liberadas. As células parenquimatosas da *pars distalis* que têm uma afinidade por corantes são chamadas de **cromófilas**, enquanto aquelas células parenquimatosas que não têm afinidade por corantes são chamadas de **cromófobas**. As células cromófilas são subseqüentemente divididas em **acidófilas** (coradas por corantes ácidos) e **basófilas** (coradas por corantes básicos), as quais constituem as células secretoras da *pars distalis* (Fig. 13-3). Entretanto, deve-se notar que estas últimas designações se referem à afinidade dos grânulos de secreção dentro das células aos corantes, e não do citoplasma das células parenquimatosas.

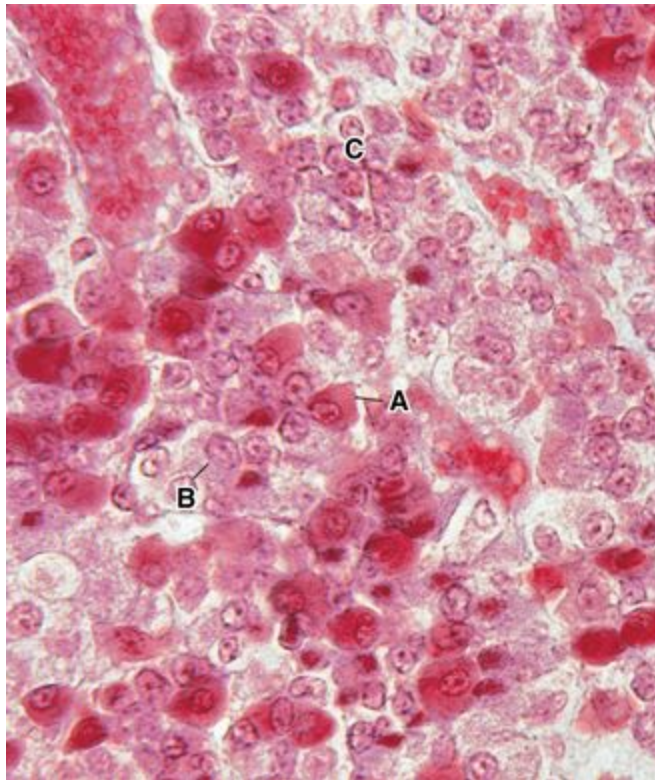


Figura 13-3 Fotomicrografia da *pars distalis* da adeno-hipófise, mostrando células cromófobas (C), acidófilas (A) e basófilas (B) (470×).

Células Cromófilas

Os grânulos de secreção das células cromófilas têm afinidade por corantes histológicos: aquelas que se coram em vermelho-alaranjado com corantes *ácidos* e aquelas que se coram em azul com corantes

básicos.

CÉLULAS ACIDÓFILAS

As células acidófilas, cujos grânulos se coram de vermelho-alaranjado com eosina, são de duas variedades: somatotrofos e mamotrofos.

As células mais abundantes *na pars distalis* são as acidófilas, cujos grânulos são grandes o bastante para serem vistos ao microscópio óptico e se coram de vermelho-alaranjado com eosina (Fig. 13-4).

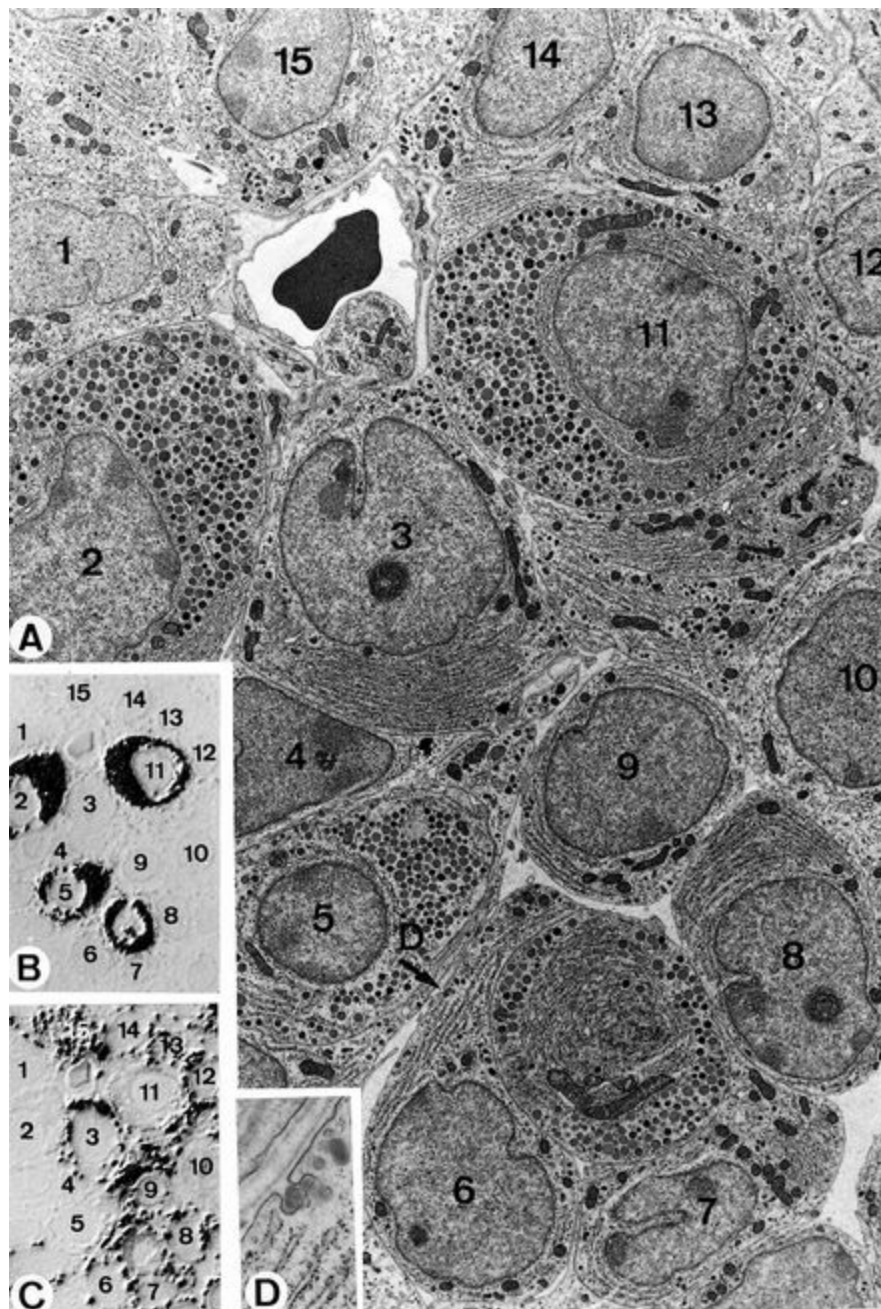


Figura 13-4 Eletromicrografias e fotomicrografias da adeno-hipófise de camundongo (4.000×). Observe os mamotrofos (células 3, 6-9, 12-15) e os somatotrofos (células 2, 5 e 11) e note os grânulos de secreção destas células.

(De Yamaji A, Sasaki F, Iwama Y, Yamauchi S: Mammotropes and somatotropes in the adenohypophysis of androgenized female mice: Morphological and immunohistochemical studies by light microscopy correlated with routine electron microscopy. Anat

Os **somatotrofos**, uma das variedades de células acidófilas, têm um núcleo central, um aparelho de Golgi moderado, mitocôndrias pequenas em forma de bastão, um abundante retículo endoplasmático granular (REG) e numerosos grânulos de secreção com 300 a 400 nm de diâmetro. Estas células secretam a **somatotrofina (hormônio de crescimento)**; assim, elas são estimuladas pelo **SRH** e inibidas pela **somatostatina**. A somatotrofina tem um efeito generalizado de aumentar as taxas metabólicas das células. Este hormônio também induz as células hepáticas (hepatócitos) a produzir **somatomedinas (fatores de crescimento semelhantes à insulina I e II)**, as quais estimulam as divisões mitóticas dos condrócitos nos discos epifisários, promovendo o alongamento dos ossos longos e, deste modo, o seu crescimento.

Os **mamotrofos**, uma outra variedade de células acidófilas, estão arranjados como células individuais mais do que como agregados ou grupos. Estas células acidófilas poligonais e pequenas têm a população ordinária de organelas; entretanto, durante a lactação, as organelas aumentam e o aparelho de Golgi pode se tornar tão grande quanto o núcleo. Estas células podem se distinguir pelos seus grandes grânulos de secreção, formados pela fusão de grânulos menores que são liberados pela rede *trans-Golgi*. Estes grânulos fundidos, os quais podem ter 600 nm de diâmetro, contêm o hormônio **prolactina**, o qual promove o desenvolvimento das glândulas mamárias durante a gravidez, assim como a lactação após o nascimento.

Durante a gravidez, a progesterona e os estrógenos circulantes inibem a secreção de prolactina. Após o nascimento, os níveis de estrógenos e progesterona caem; assim, seu efeito inibitório é perdido. O número de mamotrofos também aumenta com o tempo. Após o término da amamentação, os grânulos são degradados e o excesso de mamotrofos regride. A liberação de prolactina pelos mamotrofos é estimulada pelo **fator liberador de prolactina (PRH)** e pela ocitocina, especialmente quando a amamentação está ocorrendo, e é inibida pelo **PIF**.

CÉLULAS BASÓFILAS

As células basófilas, cujos grânulos se coram de azul com corantes básicos, são de três variedades: corticotrofos, tireotrofos e gonadotrofos.

As células basófilas se coram de azul com corantes básicos (especialmente com PAS, ou seja, ácido periódico e reagente de Schiff) e estão geralmente localizados na periferia *da pars distalis* (Fig. 13-3).

Os **corticotrofos**, os quais estão dispersos por toda *a pars distalis*, são de formato arredondado a ovóide, cada um com núcleo excêntrico e com relativamente poucas organelas. Seus grânulos de secreção têm 250 a 400 nm de diâmetro. Os corticotrofos secretam o **hormônio adrenocorticotrófico (ACTH)** e o **hormônio lipotrófico (LPH)**. A secreção é estimulada pelo **CRH**. O hormônio ACTH estimula as células do córtex das supra-renais a liberarem seus produtos de secreção.

Os **tireotrofos** estão mais profundamente situados nos cordões de células parenquimatosas a uma certa distância dos capilares fenestrados. Estas células podem ser distinguidas pelos seus grânulos de secreção pequenos (150 nm de diâmetro), os quais contêm **TSH**, também conhecido como **tireotrofina**. A secreção é estimulada pelo **TRH** e inibida pela presença de tiroxina (T₄) e triiodotironina (T₃) (hormônios da tireóide) no sangue.

Os **gonadotrofos** são células arredondadas que têm um aparelho de Golgi desenvolvido e abundantes REG e mitocôndrias. Seus grânulos de secreção variam entre 200 e 400 nm de diâmetro. Os gonadotrofos, situados próximo aos capilares, secretam **FSH** e **LH**; às vezes, o **LH** é chamado de **hormônio estimulante de células intersticiais (ICSH)**, pois estimula a produção de hormônio esteróide pelas células intersticiais dos testículos. Não está claro se existem duas subpopulações de gonadotrofos, uma que secrete o **FSH** e outra o **LH**, ou se ambos os hormônios são produzidos pela mesma célula em diferentes fases do ciclo de secreção. A secreção é estimulada pelo **LHRH** e é inibida por vários hormônios que são produzidos pelos ovários e testículos.

Células Cromófobas

As células cromófobas têm muito pouco citoplasma; por isso, elas não captam corantes facilmente.

Grupos de pequenas células fracamente coradas na *pars distalis* são caracterizados como grupos de células cromófobas (Fig. 13-3). De forma geral, estas células possuem menos citoplasma do que as células cromófilas, e podem representar células-tronco não-específicas ou células cromófilas parcialmente desgranuladas, embora algumas retenham grânulos de secreção. Como existem evidências da natureza cíclica da função secretora das células cromófilas, provavelmente as células cromófobas são células cromófilas desgranuladas.

Células Foliculo-estreladas

As células foliculo-estreladas não-secretoras constituem uma grande população celular *na pars*

distalis. Embora sua função não seja clara, elas têm longos prolongamentos que formam junções comunicantes com outras células folículo-estreladas. Não se sabe se estas células sustentam fisicamente as células parenquimatosas da hipófise anterior ou se promovem uma rede de intercomunicação de uma célula com a outra.

Pars Intermedia

A pars intermedia situa-se entre a pars distalis e a pars nervosa e contém cistos que são remanescentes da bolsa de Rathke.

*A pars intermedia é caracterizada por muitos cistos revestidos por células cubóides contendo colóide (cistos de Rathke), os quais são remanescentes do ectoderma da bolsa de Rathke evaginada. A pars intermedia, ou mais exatamente nos humanos adultos, a **zona intermediária**, às vezes contém cordões de células basófilas ao longo das redes de capilares. Estas células basófilas sintetizam o pró-hormônio **pró-opimelanocortina (POMC)**, o qual sofre uma clivagem pós-traducional para formar várias substâncias, como o **hormônio estimulante de melanócitos α (α -MSH)**, a corticotropina, a β -lipotropina e a β -endorfina. Entretanto, sugeriu-se que o POMC é, na realidade, produzido pelos corticotrofos do lobo anterior e que, no ser humano, a parte (ou zona) intermediária é rudimentar. Embora o α -MSH estimule a produção de melanina em animais inferiores, em humanos ele pode estimular a liberação de prolactina e, por isso, ele é referido como **fator liberador de prolactina**.*

Pars tuberalis

A pars tuberalis envolve a haste do infundíbulo e é composta de células basófilas cubóides a colunares baixas.

*A pars tuberalis envolve a haste do infundíbulo da neuro-hipófise, mas freqüentemente está ausente em sua porção posterior; a **pars tuberalis** e o infundíbulo formam o **pedículo hipofisário**. Finas camadas do tecido conjuntivo semelhante ao que constitui a pia-araenóide separam a *pars tuberalis* da haste infundibular. *A pars tuberalis* é altamente vascularizada por artérias e pelo sistema porta hipofisário, ao longo do qual se dispõem cordões longitudinais de células epiteliais cubóides a colunares baixas. O citoplasma destas células basófilas contém pequenos grânulos densos, gotículas lipídicas, gotículas de colóide entremeadas e glicogênio. Embora não se conheça nenhum hormônio específico secretado pela *pars tuberalis*, algumas células apresentam grânulos de secreção que possivelmente contêm **FSH** e **LH**.*

Neuro-hipófise

A hipófise posterior, ou neuro-hipófise, se desenvolve a partir de uma evaginação do hipotálamo. A neuro-hipófise é dividida em eminência mediana, infundíbulo (continuação do hipotálamo) e *pars nervosa* (Fig. 13-1).

Trato Hipotalâmico-hipofisário

Os axônios de células neurosecretoras dos núcleos hipotalâmicos supra-óptico e paraventricular se estendem para a hipófise posterior, formando o trato hipotalâmico-hipofisário.

Axônios amielínicos das células neurosecretoras, cujos corpos celulares residem nos **núcleos supra-óptico e paraventricular** do hipotálamo, entram na neuro-hipófise para terminar nas imediações dos capilares. Estes axônios formam o trato hipotalâmico-hipofisário e constituem a maior parte da neuro-hipófise. As células neurosecretoras dos núcleos supra-óptico e paraventricular sintetizam dois hormônios: a **vasopressina (hormônio antidiurético [ADH])** e **ocitocina**. **uma** proteína transportadora, a **neurofisina**, também produzida pelas células destes núcleos, se liga a cada um destes hormônios à medida que eles viajam ao longo dos axônios até a neuro-hipófise, onde são liberados na corrente sangüínea pelos terminais axônicos.

Pars Nervosa

A pars nervosa da neuro-hipófise recebe terminais de células neurosecretoras do trato hipotalâmico-hipofisário.

Tecnicamente, a *pars nervosa* da neuro-hipófise não é uma glândula endócrina. As terminações distais dos axônios do trato hipotalâmico-hipofisário (Fig. 13-5) terminam na *pars nervosa* e armazenam as neurosecreções produzidas pelos seus corpos celulares localizados no hipotálamo. Estes axônios são sustentados por células semelhantes à neurógliia, conhecidas como pituicitos. Embora apenas os núcleos dos pituicitos se coram o suficiente para serem evidenciados ao microscópio óptico, as eletromicrografias revelam que uma população de axônios contém grânulos revestidos por membrana contendo **vasopressina** e que outra população de grânulos contém **ocitocina**. Os corpos celulares dos neurônios que secretam vasopressina estão localizados principalmente nos núcleos supra-ópticos do hipotálamo, enquanto os corpos celulares dos neurônios que secretam ocitocina são localizados principalmente nos núcleos paraventriculares do hipotálamo. Cada um destes hormônios peptídicos segue ao longo dos axônios de seus respectivos neurônios em associação com a proteína precursora conhecida como **neurofisina**. Até que eles alcancem a *pars nervosa* da hipófise, os hormônios tornam-se maduros e são clivados de seus precursores. A coloração pela hematoxilina/alúmen de cromo revela dilatações em tonalidade preto-azulada dos axônios à microscopia óptica; estas dilatações são chamadas de **corpos de Herring**, os quais representam acúmulos de grânulos de neurosecreção (Fig. 13-5) não apenas nas terminações, mas ao longo do comprimento dos axônios. Em resposta ao estímulo nervoso, os conteúdos destes grânulos são liberados no espaço perivascular próximo dos capilares fenestrados do plexo capilar.

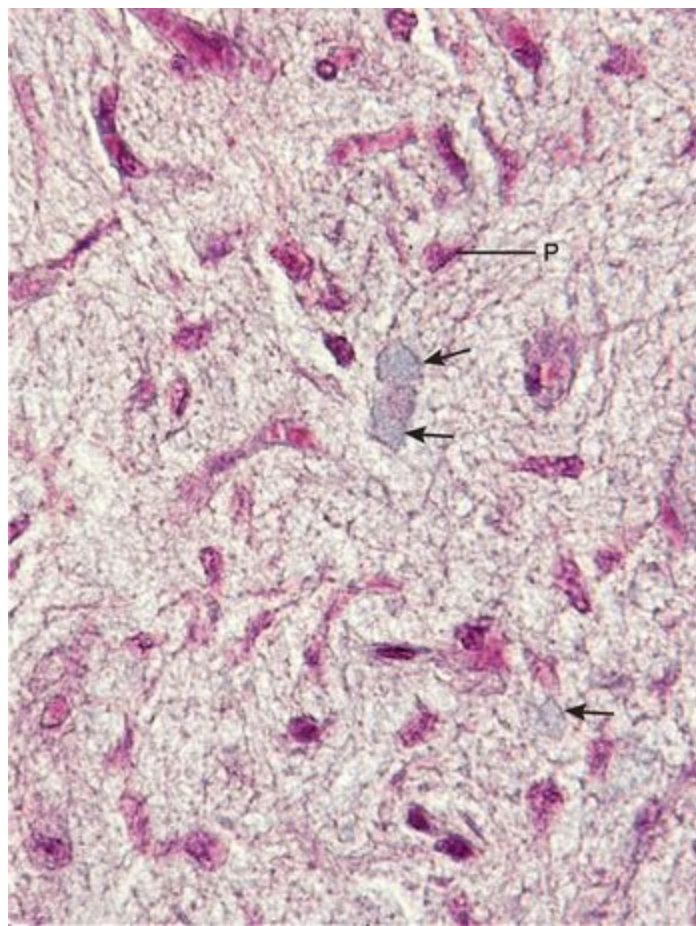


Figura 13-5 Fotomicrografia da *pars nervosa* da neuro-hipófise mostrando os pituicitos (P) e corpos de Herring (*setas*) (132×). Os corpos de Herring são as terminações expandidas das fibras nervosas onde são armazenados os produtos de neurosecreção, vasopressina (hormônio antidiurético) e ocitocina.

Os alvos da vasopressina (ADH) são os ductos coletores dos rins, onde esse hormônio modula a permeabilidade da membrana plasmática, o que tem o efeito de reduzir o volume urinário, aumentando, porém, a sua concentração (Cap. 19). O alvo da ocitocina é o miométrio do útero, onde ela é liberada nas fases finais da gravidez. Acredita-se que, durante o trabalho de parto, a ocitocina tenha o papel de estimular a contração da musculatura lisa do útero. Além disso, a ocitocina atua na ejeção do leite pela glândula mamária através da estimulação da contração das células mioepiteliais ao redor dos alvéolos glandulares e dos ductos da glândula mamária (Cap. 20).

Os **pituicitos** ocupam cerca de 25% do volume da *pars nervosa*. Eles são similares às células da neurógliia e ajudam a sustentar os axônios da *pars nervosa*, formando uma bainha ao seu redor assim como ao redor de suas terminações. Os pituicitos contêm gotículas lipídicas, pigmentos de lipocromo e filamentos intermediários; eles possuem numerosos prolongamentos citoplasmáticos que entram em contato uns com os outros formando junções comunicantes. Além de sustentar os elementos neurais na *pars nervosa*, funções adicionais dos pituicitos não foram elucidadas. Entretanto, acredita-se que eles possam contribuir com uma função trófica para a operação normal dos terminais neurosecretores dos axônios e da neuro-hipófise.

CORRELAÇÕES CLÍNICAS

Os **adenomas hipofisários** são tumores da hipófise anterior. Seu crescimento e conseqüente aumento de tamanho podem suprimir a produção hormonal de outras células secretoras *da pars distalis*. Quando não tratados, estes adenomas podem erodir o osso circunjacente e outros tecidos neurais ao redor.

O **diabetes insípido** pode ser causado por lesões no hipotálamo ou na *pars nervosa* que reduzem a produção de ADH pelas células neurosecretoras, cujos terminais axônicos estão localizados na neuro-hipófise. Esta doença causa disfunções renais, as quais levam a uma reabsorção inadequada de água pelos rins, resultando em poliúria (alta eliminação de urina) e desidratação.

TIREÓIDE

A glândula tireóide, localizada na porção anterior do pescoço, secreta os hormônios tiroxina, triiodotironina e calcitonina.

Os hormônios T_4 e T_3 , as secreções que estão sob controle do **TSH** secretado pela pars *distalis*, estimulam a taxa de metabolismo. Um outro hormônio, a **calcitonina**, ajuda a diminuir os níveis de cálcio no sangue e facilita o armazenamento de cálcio nos ossos ([Tabela 13-2](#)).

Tabela 13-2 Hormônios e Funções da Tireóide, Paratireóide, Supra-renal e Pineal

Hormônio	Fonte Celular	Hormônio Regulador	Função
Glândula Tireóide			
Tiroxina (T ₄) e triiodotironina (T ₃)	Células foliculares	Hormônio estimulador da tireóide (TSH)	Facilitam a transcrição nuclear dos genes responsáveis pela síntese protéica; aumentam o metabolismo celular e as taxas de crescimento; facilitam os processos mentais; aumentam a atividade de glândulas endócrinas; estimulam o metabolismo de carboidratos e gorduras; diminuem o colesterol, fosfolípidios e triglicerídeos; aumentam os ácidos graxos; diminuem o peso corporal; aumentam a frequência cardíaca, a respiração e a ação de músculos
Calcitonina (tireocalcitonina)	Células parafoliculares	Mecanismo de <i>feedback</i> com paratormônio	Abaixa a concentração plasmática de cálcio pela inibição da reabsorção óssea
Glândula Paratireóide			
Paratormônio (PTH)	Células principais	Mecanismo de <i>feedback</i> com calcitonina	Aumenta a concentração de cálcio nos fluidos corporais
Glândulas Supra-renais Córtex Supra-renal			
Mineralocorticóides: aldosterona e deoxicorticosterona	Células da zona glomerulosa	Angiotensina II e hormônio adrenocorticotrófico (ACTH)	Controlam o volume dos fluidos corporais e as concentrações de eletrólitos pela ação sobre os túbulos distais do rim, causando excreção de potássio e reabsorção de sódio
Glicocorticóides: cortisol e corticosterona	Células da zona fasciculada	ACTH	Regulam o metabolismo de carboidratos, gorduras e proteínas; diminuem a síntese protéica, aumentando os aminoácidos no sangue; estimulam a gliconeogênese ativando o fígado a converter aminoácidos em glicose; liberam ácidos graxos e glicerol; atuam como agentes antiinflamatórios; reduzem a permeabilidade capilar; suprimem a resposta imunológica
Andrógenos: deidroepiandrosterona e androstenidiona	Células da zona reticular	ACTH	Conferem características masculinizantes fracas
Medula da Supra-renal			
Catecolaminas: epinefrina e norepinefrina	Células cromafins	Nervos pré-ganglionares simpáticos e nervos esplâncnicos	<i>Adrenalina</i> : Opera o mecanismo de "luta-ou-fuga", preparando o corpo para medo ou estresse graves; aumenta a frequência e o débito cardíacos, aumentando o fluxo sanguíneo nos órgãos e liberando glicose pelo fígado para energia; <i>Noradrenalina</i> : Causa uma elevação na pressão sanguínea por vasoconstrição
Glândula Pineal			
Melatonina	Pinealócitos	Noradrenalina	Pode influenciar a atividade gonadal cíclica

A glândula tireóide encontra-se imediatamente abaixo da laringe, anterior à junção das cartilagens tireóide e cricóide (Fig. 13-6). Ela é composta de um **lobo direito** e um **lobo esquerdo**, os quais estão conectados na linha média por um **istmo**. Em algumas pessoas, a glândula tem um lobo adicional, chamado de **lobo piramidal**, que ascende a partir do lado esquerdo do istmo. O lobo piramidal é um remanescente embriológico da porção inferior do ducto tireoglosso, um canal ligado ao primórdio da tireóide, o divertículo tireóideo, cuja origem ocorre na base da língua em formação.

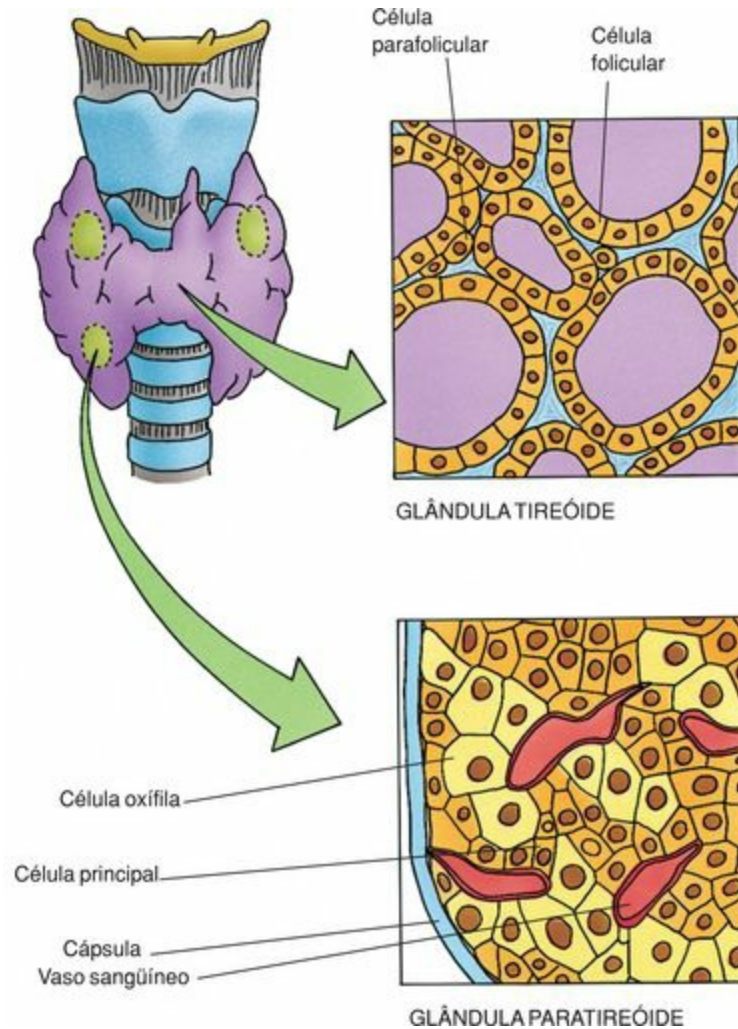


Figura 13-6 As glândulas tireóide e paratireóide.

A tireóide é envolvida por uma delicada cápsula de tecido conjuntivo denso não modelado derivada da fáscia cervical profunda. Septos derivados da cápsula subdividem a glândula em lóbulos. Embebidas na cápsula, na face posterior da glândula, estão as glândulas paratireóides.

Organização Celular

O folículo tireoidiano é a unidade estrutural e funcional da glândula tireóide.

Ao contrário da maioria das glândulas endócrinas, as quais armazenam suas substâncias de secreção dentro das células parenquimatosas, a glândula tireóide armazena seu produto de secreção no lúmen de **folículos** (Fig. 13-7). Estas estruturas semelhantes a cistos, medindo de 0,2 a 0,9 mm de diâmetro, são compostas de um epitélio simples cúbico envolvendo um lúmen preenchido por um colóide central. Cada folículo pode armazenar o suprimento hormonal de várias semanas dentro do **colóide**. Os hormônios T_4 e T_3 são armazenados no colóide, o qual é constituído por uma grande glicoproteína de secreção (660.000 Da) chamada **tireoglobulina**. Quando os hormônios estão prestes a serem liberados, a tireoglobulina, a qual representa o precursor dos hormônios, é endocitada pelas células do revestimento folicular e os hormônios são clivados por proteases lisossômicas.

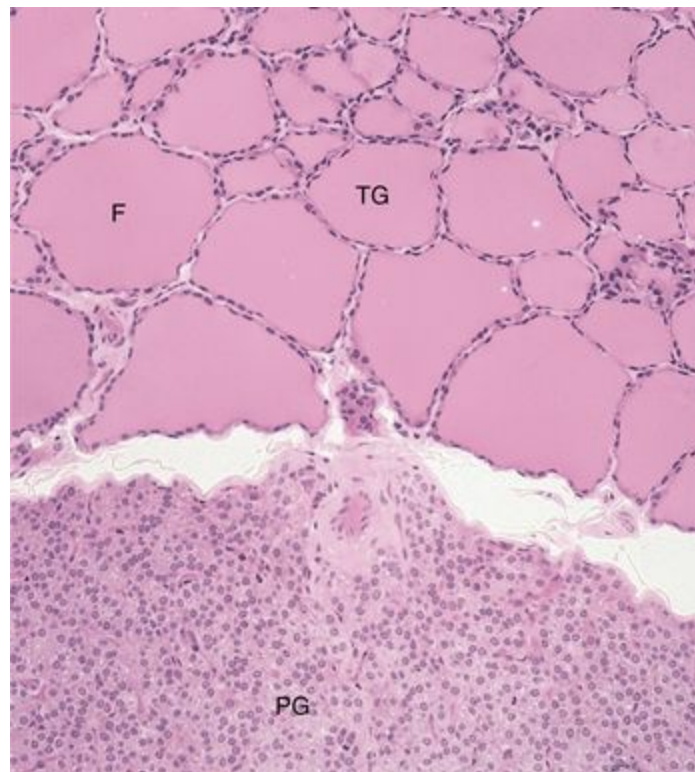


Figura 13-7 Fotomicrografia das glândulas tireóide e paratireóide (132×). Observe os folículos preenchidos por colóide (F) da glândula tireóide (TG) na porção superior da figura. Abaixo se observa a glândula paratireóide (PG), evidenciada pela presença de células principais e oxífilas.

Os septos de tecido conjuntivo derivados da cápsula invadem o parênquima e promovem uma via de sustentação e condução para vasos sanguíneos, vasos linfáticos e fibras nervosas. Delicados elementos de tecido conjuntivo, compostos principalmente de fibras reticulares e contendo um rico plexo capilar, circundam cada folículo, mas estão separados das **células foliculares** e **parafoliculares** por uma delgada **lâmina basal**. Ocasionalmente, as células foliculares de folículos adjacentes podem vir a entrar em contato umas com as outras e romper a continuidade da lâmina basal.

Células Foliculares (Células Principais)

As células foliculares (principais) têm formato que varia do pavimentoso ao colunar baixo e tornam-se mais altas quando estimuladas.

As células foliculares têm um núcleo ovóide a arredondado com dois nucléolos e citoplasma basófilo. Frequentemente, seu REG está distendido e apresenta zonas que são livres de ribossomas. Estas células também possuem numerosos lisossomas localizados na região apical, mitocôndrias em formato de bastão, um aparelho de Golgi supranuclear e numerosos microvilos curtos que se estendem para dentro do colóide (Fig. 13-8). Acredita-se que as numerosas vesículas pequenas dispersas por todo o citoplasma contêm tireoglobulina que foi acondicionada no aparelho de Golgi e é destinada para exocitose no lúmen do folículo. O **iodeto** é essencial para síntese dos hormônios tireoidianos (T_3 e T_4); a iodação dos resíduos de tirosina ocorre nos folículos na interface célula folicular-colóide. Deste modo, as células foliculares secretam hormônios devidamente iodados, a triiodotironina (T_3) e a tiroxina (T_4), os quais aumentam as taxas do metabolismo basal.

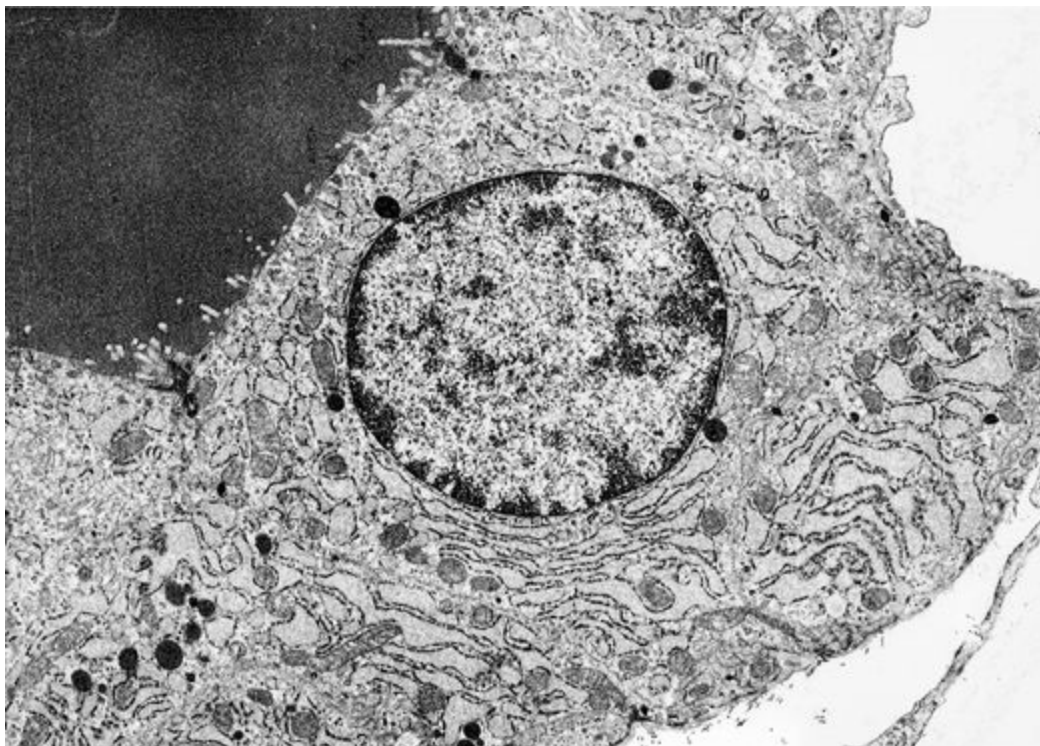


Figura 13-8 Eletromicrografia de uma célula folicular da tireóide limitando-se com o colóide (área escura no canto superior esquerdo) (10.700×).

(De Mestdagh C, Many MC, Haalpern S, et al: Correlated autoradiographic and ion-microscopic study of the role of iodine in the formation of “cold” follicles in young and old mice. Cell Tissue Res 260:449-457, 1990.)

Durante uma grande demanda por hormônios tireoidianos, as células foliculares estendem pseudópodos para dentro dos folículos de modo a envolver e absorver gotículas de colóide. Quando a demanda pelos hormônios declina, a quantidade de colóide no lúmen do folículo aumenta.

Síntese de Hormônios Tireoidianos (T₃ e T₄)

A síntese de hormônios tireoidianos é regulada pelos níveis de iodeto e pela ligação do TSH a seu receptor nas células foliculares.

A síntese de hormônios tireoidianos é regulada pelos níveis de iodeto nas células foliculares, assim como pela ligação de TSH a seus receptores nas células foliculares. A ocupação dos receptores de TSH dispara a produção de AMPc, resultando na ativação da proteína quinase A e na síntese de T₃ e T₄. A [Figura 13-9](#) descreve em linhas gerais a via para a síntese e liberação de hormônios tireoidianos.

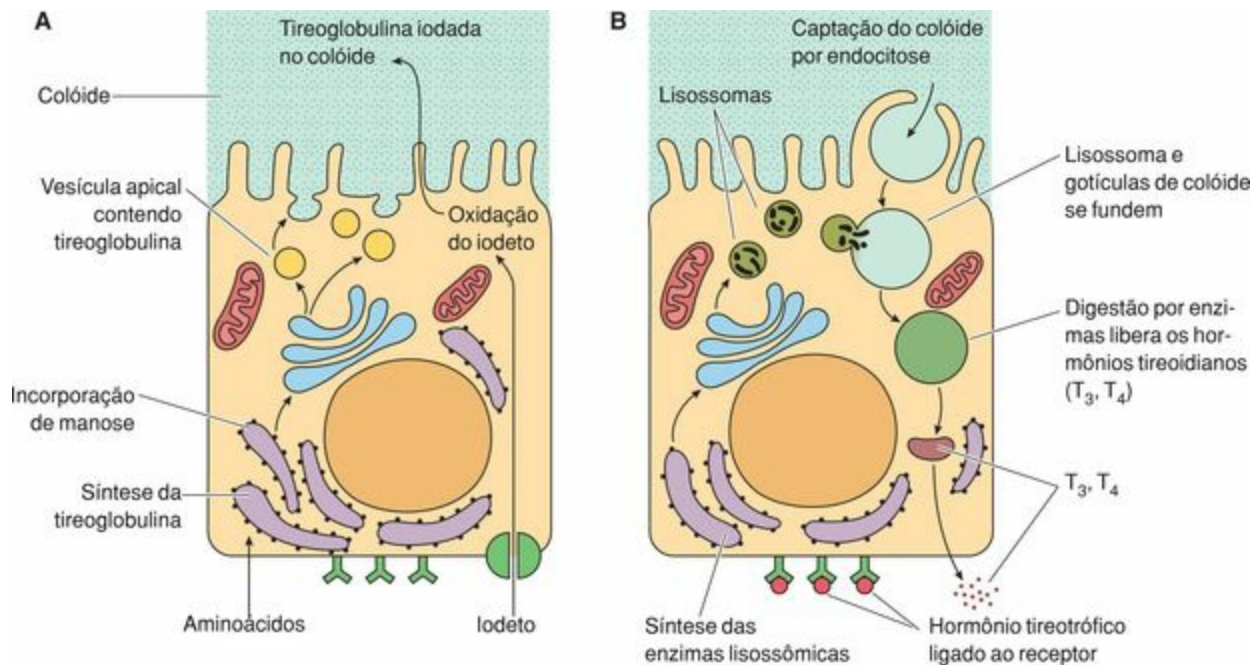


Figura 13-9 A síntese e a iodação da tireoglobulina (A) e a liberação dos hormônios tireoidianos (B).

A tireoglobulina é sintetizada no REG e subsequente glicosilada tanto no REG como no aparelho de Golgi. A proteína modificada é acondicionada na rede *trans-Golgi*. As vesículas contendo tireoglobulina são transportadas para a membrana plasmática apical, onde seus conteúdos são liberados no colóide, sendo armazenados no lúmen do folículo.

O iodo é reduzido a iodeto (I⁻) dentro do tubo digestivo e é preferencialmente absorvido e transportado pela corrente sanguínea para a glândula tireoide. O iodeto é ativamente transportado através de proteínas simportes de sódio/iodeto, que estão localizadas na membrana plasmática basal das células foliculares, de modo que a concentração do iodeto intracelular é de 20 a 40 vezes superior à sua concentração no plasma sanguíneo. Uma vez no citossol, o iodeto é transferido para a interface membrana plasmática apical-colóide, onde a oxidação do iodeto ocorre através da enzima **tireoperoxidase**, um processo que requer a presença de peróxido de hidrogênio (H₂O₂). O iodeto ativado entra no colóide, onde é adicionado aos resíduos de tirosina da tireoglobulina na interface entre o colóide e a membrana plasmática apical da célula folicular da tireoide. Os resíduos de

tirosina da tireoglobulina são iodados, formando **monoiodotirosina (MIT)** e **diiodotirosina (DIT)**. Então, as triiodotirosinas e as tetraiodotirosinas são formadas pela ligação de um MIT e um DIT ou por dois DITs, respectivamente. Cada molécula de tireoglobulina tem menos do que quatro moléculas de T₄ e menos do que 0,3 resíduo de T₃. A tireoglobulina iodada é liberada pelas células foliculares para serem armazenadas no colóide.

Liberação de Hormônios Tireoidianos (T₃ e T₄)

O TSH estimula as células foliculares da tireóide a liberar T₃ e T₄ para a corrente sanguínea.

O TSH, liberado pelas células basófilas *da pars distalis* da adeno-hipófise, liga-se aos seus receptores na membrana plasmática de superfície basal das células foliculares. A ligação do TSH facilita a formação de filopódios na membrana plasmática apical, resultando na endocitose de alíquotas do colóide. As vesículas citoplasmáticas contendo colóide se fundem aos endossomas iniciais (ou tardios). Dentro dos endossomas, os resíduos iodados são clivados da tireoglobulina por proteases e são transferidos para o citosol como MIT, DIT, T₃ e T₄ livres.

MIT e DIT têm seus iodetos removidos pela enzima **iodotirosina-deiodinase (desalogenase)**, e tanto o iodeto como o aminoácido tirosina tornam-se parte de seus respectivos conjuntos dentro do citosol, para serem usados posteriormente.

T₃ e o T₄ são liberadas através da membrana plasmática basal das células foliculares, entrando nos espaços do tecido conjuntivo da tireóide para distribuição pela corrente sanguínea. T₄ consiste em cerca de 90% do hormônio liberado, embora ele não seja tão eficiente quanto T₃.

Efeitos Fisiológicos da Triiodotironina e da Tiroxina

Uma vez dentro da corrente sanguínea, os hormônios T₃ e T₄ se ligam às proteínas plasmáticas e são lentamente liberados para os tecidos e células em contato. À medida que eles entram no citoplasma, eles se ligam a proteínas intracelulares e vão sendo lentamente usados por um período de vários dias ou semanas. Como somente o hormônio livre tem habilidade de entrar na célula e como T₃ está ligada menos fortemente, ela entra no citoplasma em uma quantidade maior do que T₄. Além disso, T₃ e T₄ se ligam a **proteínas receptoras nucleares de hormônios tireoidianos**, mas a T₃ se liga com uma afinidade muito maior do que a T₄, o que também explica a atividade biológica maior de T₃.

Estes hormônios estimulam a transcrição de muitos genes que codificam vários tipos de proteínas ([Tabela 13-2](#)), resultando em um aumento generalizado no metabolismo celular que pode ser superior ao dobro da taxa de repouso. T₃ e T₄ também aumentam a taxa de crescimento nos jovens, facilitam os processos mentais e estimulam a atividade das glândulas endócrinas.

Geralmente, os hormônios tireoidianos estimulam o metabolismo de carboidratos. Eles diminuem a síntese de colesterol, fosfolipídios e triglicerídeos, mas aumentam a síntese de ácidos graxos e a captação de várias vitaminas. A produção aumentada de hormônios tireoidianos também diminui o peso corporal e aumenta a frequência cardíaca, o metabolismo, a respiração, o funcionamento dos músculos e o apetite. Excessivas quantidades de hormônios tireoidianos causam

tremores musculares, cansaço, impotência nos homens, e redução ou ausência do sangramento menstrual em mulheres.

CORRELAÇÕES CLÍNICAS

A **doença de Graves** é caracterizada pela hiperplasia das células foliculares, aumentando o tamanho da glândula tireóide em duas a três vezes acima do normal. A produção de hormônios tireoidianos também é fortemente aumentada, de cinco a 15 vezes acima do normal (**hipertireoidismo**). Entre outros sintomas, está incluída a **exoftalmia**, a protrusão dos globos oculares. Embora a doença de Graves possa se desenvolver por várias causas, o agente mais comum é a ligação de anticorpos auto-imunes de imunoglobulina G (IgG) aos receptores de TSH, que estimulam as células foliculares da tireóide.

A deficiência alimentar de iodo causa o aumento da tireóide, uma doença conhecida como **bócio simples**. O bócio geralmente não está associado ao hipertireoidismo ou ao hipotireoidismo. Esta condição pode ser tratada com suplementação de iodo na dieta.

O **hipotireoidismo** é caracterizado por condições como fadiga, sono por mais de 14 a 16 horas por dia, fraqueza muscular, frequência cardíaca reduzida, débito cardíaco e volume sanguíneo diminuídos, lentidão mental, falência das funções corporais, constipação e perda de crescimento de pêlos. Pacientes com hipotireoidismo grave podem desenvolver **mixedema**, o qual é caracterizado pela formação de bolsas sob os olhos e uma face inchada devido ao edema da pele que não causa depressão após o toque com os dedos, infiltração excessiva de glicosaminoglicanos, e proteoglicanos na matriz extracelular. O **cretinismo** é uma forma extrema de hipotireoidismo que ocorre desde a vida fetal até a infância, e é caracterizado pela falência no crescimento e retardo mental próprios de uma ausência congênita da glândula tireóide.

Os nervos que suprem os músculos laríngeos (*i. e.*, os nervos laríngeos externos e os nervos laríngeos recorrentes) estão intimamente associados à glândula tireóide e devem ser isolados e protegidos durante a **tireoidectomia**. A lesão a qualquer um destes dois nervos resulta em rouquidão e, possivelmente, perda da fala.

Células Parafoliculares (Células Claras ou Células C)

As células parafoliculares secretam calcitonina. Elas são encontradas isoladas ou podem formar pequenos grupos de células na periferia dos folículos.

As células parafoliculares são células palidamente coradas encontradas isoladas ou em agregados por entre as células foliculares, mas elas não alcançam o lúmen dos folículos. Embora estas células sejam de duas a três vezes maiores do que as células foliculares, elas representam apenas cerca de 0,1% do epitélio. Eletromicrografias demonstram um núcleo arredondado, quantidades moderadas de REG, mitocôndrias alongadas, um aparelho de Golgi bem desenvolvido e grânulos de secreção densos e pequenos (0,1 a 0,4 μm de diâmetro) localizados no citoplasma basal. Estes grânulos de secreção contêm **calcitonina (tireocalcitonina)**, um hormônio peptídico que inibe a reabsorção óssea pelos osteoclastos, reduzindo deste modo as concentrações de cálcio no sangue. Quando os níveis circulantes de cálcio estão altos, a liberação de calcitonina é estimulada ([Cap. 7](#)).

GLÂNDULAS PARATIREÓIDES

A ausência das glândulas paratireóides é incompatível com a vida porque o paratormônio (PTH) regula os níveis de cálcio no sangue.

As glândulas paratireóides, geralmente em número de quatro, estão localizadas na superfície posterior da glândula tireóide; cada glândula está envolvida por sua própria cápsula delgada de tecido conjuntivo (Fig. 13-6). As glândulas produzem o **PTH**, o qual atua nos ossos, nos rins, e nos intestinos, mantendo as concentrações de cálcio adequadas no sangue e no fluido intersticial.

Normalmente, uma glândula paratireóide está localizada em ambos os pólos (superior e inferior) dos lobos direito e esquerdo da glândula tireóide. Por causa de sua origem embriológica e descida para o pescoço com o primórdio dos tecidos do timo e da tireóide, as glândulas paratireóides podem estar localizadas em qualquer lugar ao longo da via de descida, até mesmo no tórax, e também podem existir glândulas paratireóides supernumerárias.

As glândulas paratireóides se desenvolvem a partir das terceiras e quartas bolsas faríngeas durante a embriogênese. As glândulas paratireóides que se desenvolvem nas terceiras bolsas faríngeas descem com o timo (que também se desenvolve nas terceiras bolsas faríngeas) para se tornarem as **glândulas paratireóides inferiores**. As glândulas paratireóides que se desenvolvem nas quartas bolsas faríngeas descem apenas por uma curta distância e se tornam as **glândulas paratireóides superiores**. As glândulas crescem lentamente e alcançam o tamanho no adulto com cerca de 20 anos de idade.

Organização Celular das Paratireóides

O parênquima das glândulas paratireóides consiste em dois tipos celulares: células principais e células oxífilas.

Cada glândula paratireóide é um pequeno órgão ovóide com cerca de 5 mm de comprimento, 4 mm de largura e 2 mm de espessura, pesando cerca de 25 a 50 mg. Extensões da cápsula de tecido conjuntivo entram na glândula como septos, acompanhadas por vasos sanguíneos, linfáticos e nervos. Os septos servem principalmente para sustentar o parênquima, o qual consiste em cordões e aglomerados de células epiteliais circundadas por fibras reticulares, que também suportam o parênquima e uma rica rede capilar. O tecido conjuntivo do estroma em idosos frequentemente contém muitas células adiposas, que podem ocupar até 60% da glândula. O parênquima das glândulas paratireóides é composto de dois tipos celulares: as **células principais** e as **células oxífilas** (Fig. 13-7).

Células Principais

As células principais sintetizam o paratormônio.

As principais células parenquimatosas funcionais das glândulas paratireóides são células principais levemente eosinófilas (5 a 8 μm de diâmetro), que contêm grânulos do pigmento lipofuscina que estão dispersos por todo o citoplasma. Pequenos grânulos densos, com 200 a 400 nm de diâmetro, originados do aparelho de Golgi e que se deslocam para a periferia da célula, representam os grânulos de secreção e contêm o **paratormônio (PTH)**. Eletromicrografias também revelam um aparelho de Golgi justanuclear, mitocôndrias alongadas e REG abundante. Ocasionalmente, desmossomas unem células principais adjacentes. Um cílio único pode se estender para o espaço intercelular. Algumas células principais têm um aparelho de Golgi menor, escassos grânulos de secreção e grandes quantidades de glicogênio; considera-se que estas células estejam em uma fase inativa.

O precursor do PTH, o **pré-pró-paratormônio**, é sintetizado nos ribossomas do REG e rapidamente clivado à medida que é transportado para o lúmen do REG para formar o **pró-paratormônio** e um polipeptídeo. Quando alcança o aparelho de Golgi, o pró-paratormônio é novamente clivado em PTH e em um pequeno polipeptídeo. O hormônio é acondicionado em grânulos de secreção e liberado na superfície celular por exocitose.

Células Oxífilas

Acredita-se que as células oxífilas sejam a fase inativa das células principais.

O segundo tipo celular localizado nas glândulas paratireóides são as células oxífilas. Sua função não é conhecida, embora se acredite que as células oxífilas e uma terceira célula, descrita como uma **célula intermediária**, provavelmente representem fases inativas de um tipo celular único, com as células principais sendo a fase secretora ativa.

As células oxífilas são menos numerosas, grandes (6 a 10 μm de diâmetro), e se coram mais intensamente com a eosina do que as células principais. As células oxífilas aparecem em grupos e como células isoladas. Elas têm mais mitocôndrias do que as células principais, mas seus aparelhos de Golgi e REG são pequenos. O glicogênio também está localizado no citosol e está circundado por mitocôndrias.

Efeito Fisiológico do Paratormônio

O PTH, produzido pelas células principais das glândulas paratireóides, ajuda a manter a concentração de íons cálcio tanto do fluido extracelular como do plasma sangüíneo (8,5 a 10,5 mg/dL). Este hormônio atua nas células dos ossos, dos rins e, indiretamente, dos intestinos, levando a uma concentração aumentada de íons cálcio nos fluidos corporais ([Tabela 13-2](#)). Quando a concentração de íons cálcio nos fluidos corporais cai abaixo do normal, as células principais aumentam a produção e a liberação de PTH, aumentando rapidamente sua taxa de secreção normal em 10 vezes. Esta resposta rápida é especialmente importante por causa das muitas funções do cálcio na homeostase, incluindo seu papel em estabelecer gradientes iônicos através da membrana plasmática de células musculares e neurônios e seu papel na liberação de neurotransmissores em terminais axônicos.

CORRELAÇÕES CLÍNICAS

Uma doença chamada **hiperparatireoidismo primário**, a qual pode ser causada por um tumor em uma das glândulas paratireóides, é marcada pelos altos níveis sangüíneos de cálcio, baixos níveis sangüíneos de fosfato, perda de mineral ósseo e, às vezes, formação de pedras nos rins. O **hiperparatireoidismo secundário** pode se desenvolver em pacientes com **raquitismo**, porque o cálcio não pode ser absorvido pelos intestinos devido à deficiência de vitamina D; por isso, as concentrações de íons cálcio no sangue são baixas.

O **hipoparatireoidismo** resulta da deficiência na secreção de PTH, comumente causada por uma lesão nas glândulas paratireóides ou por sua remoção durante cirurgia na glândula tireóide. O hipoparatireoidismo é marcado pelos baixos níveis de cálcio, retenção de cálcio nos ossos e aumento da reabsorção de fosfato no rim. Os principais sintomas são dormência, formigamento, **espasmos carpopedais** (cãibras musculares) nas mãos e pés, **tetania muscular** (tremores) nos músculos faciais e laríngeos, confusão mental e perda de memória. O único tratamento para a

sobrevivência é a utilização de grandes doses endovenosas de gliconato de cálcio, vitamina D e cálcio oral.

A interação entre o PTH e a calcitonina representa um mecanismo duplo para a regulação dos níveis de cálcio no sangue: o PTH atua aumentando os níveis séricos de cálcio, enquanto a calcitonina tem um efeito oposto.

No tecido ósseo, o PTH se liga a receptores nos osteoblastos, estimulando as células aumentem sua secreção de **fator estimulante de osteoclastos**. Este fator induz a ativação de osteoclastos, aumentando assim a reabsorção óssea, e, por fim, a liberação de íons cálcio no sangue ([Cap. 7](#)). Nos rins, o PTH previne a perda de cálcio na urina. Finalmente, o PTH controla a taxa de captação de cálcio no trato gastrointestinal por regular indiretamente a produção de vitamina D nos rins; a vitamina D é necessária para a captação intestinal de cálcio. A vitamina D estimula a mucosa intestinal a reabsorver o cálcio por induzir as células epiteliais das vilosidades intestinais a formar proteínas de ligação ao cálcio que se tornam localizadas nos microvilos, que facilitam o transporte de cálcio para dentro das células epiteliais.

SUPRA-RENAIS (ADRENAIS)

As glândulas supra-renais produzem dois grupos diferentes de hormônios: esteróides e catecolaminas.

As glândulas supra-renais estão localizadas nos pólos superiores dos rins e estão imersas em tecido adiposo. As glândulas supra-renais direita e esquerda não são imagens espelhares uma da outra; ao contrário, a supra-renal direita tem o formato de uma pirâmide e está apoiada diretamente no topo do rim direito, enquanto a supra-renal esquerda tem mais um formato de crescente e fica localizada ao longo da borda medial do rim esquerdo, entre o hilo e seu pólo superior.

Ambas as glândulas têm aproximadamente 1 cm de espessura, 2 cm de largura no ápice, e até 5 cm na base; cada uma pesa de 7 a 10 g. O parênquima da glândula está dividido em duas regiões diferentes sob o ponto de vista histológico e funcional: uma porção externa amarelada, que constitui cerca de 80% a 90% do órgão, chamada de **córtex suprarenal**, e uma porção pequena interna e escura chamada de **medula supra-renal** (Fig. 13-10). Embora ambas as regiões sejam glândulas endócrinas sob o ponto de vista funcional, cada uma se desenvolve de uma origem embriológica diferente e realiza um papel diferente. O córtex supra-renal, derivado do mesoderma, produz um grupo de hormônios chamados de **corticosteróides**, os quais são sintetizados a partir do **colesterol**. A secreção destes hormônios, incluindo o **cortisol** e a **corticosterona**, é regulada pelo **ACTH**, um hormônio secretado *pela pars distalis* da adeno-hipófise. A medula supra-renal, derivada das cristas neurais, está funcionalmente relacionada a e regulada pelo sistema nervoso simpático; ela produz os hormônios adrenalina (ou epinefrina) e noradrenalina (ou norepinefrina). (Tabela 13-2).

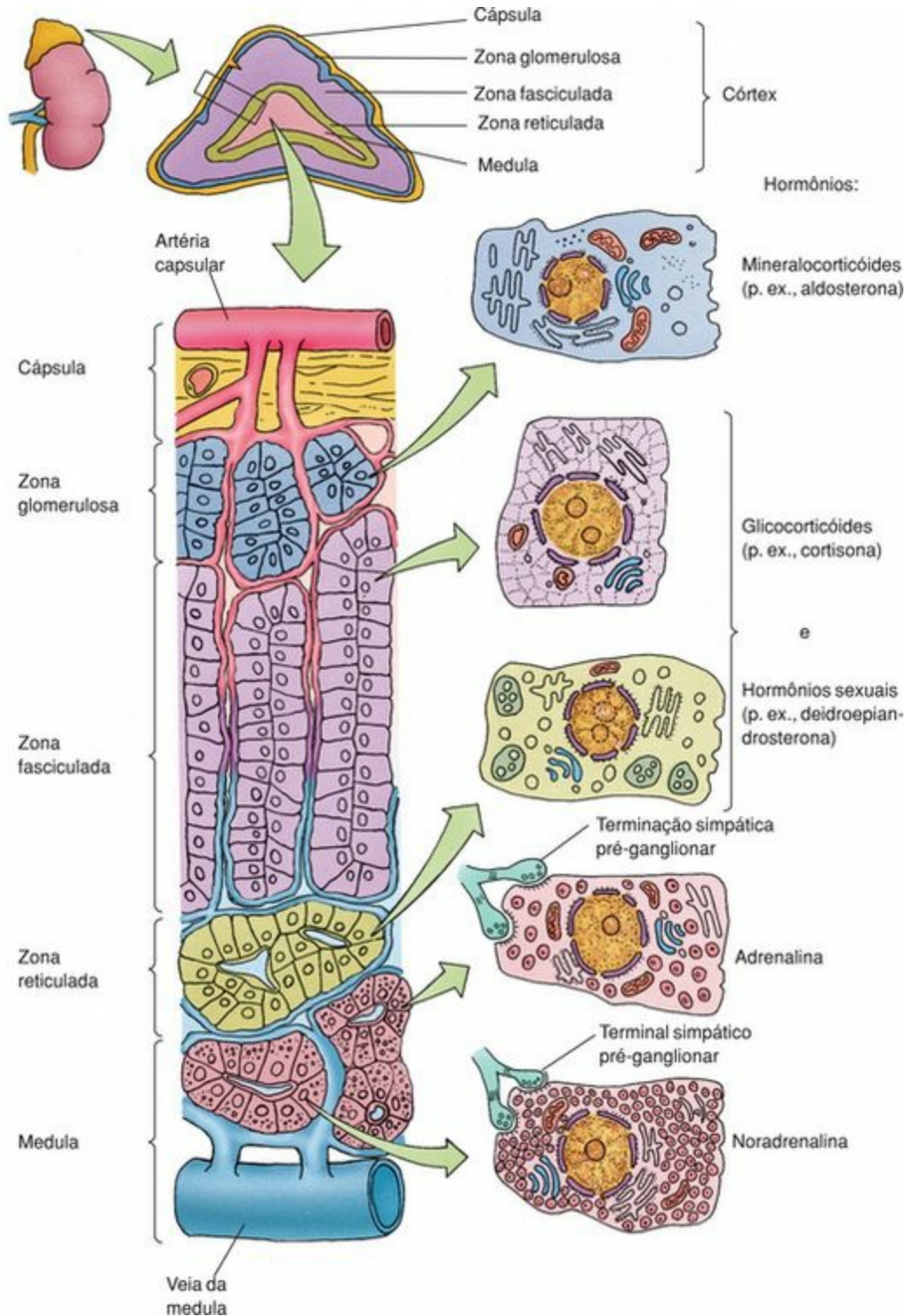


Figura 13-10 A glândula supra-renal e seus tipos celulares.

As supra-renais são retroperitoneais, ou seja, localizadas atrás do peritônio, e envolvidas por uma camada de tecido conjuntivo que contém uma quantidade elevada de tecido adiposo. Cada glândula tem uma espessa cápsula de tecido conjuntivo que envia septos para o parênquima da glândula, acompanhados de vasos sanguíneos e nervos.

Suprimento Sangüíneo das Supra-renais

Artérias de três fontes separadas suprem as supra-renais com uma abundante irrigação sangüínea.

As glândulas supra-renais têm um dos maiores suprimentos sangüíneos do corpo (Fig. 13-11). Cada supra-renal é servida por três artérias separadas que se originam de três fontes separadas:

- As **artérias frênicas inferiores**, das quais se originam as artérias supra-renais superiores.
- A **aorta**, das quais se originam as **artérias suprarenais médias**.
- As **artérias renais**, das quais se originam as artérias supra-renais inferiores.

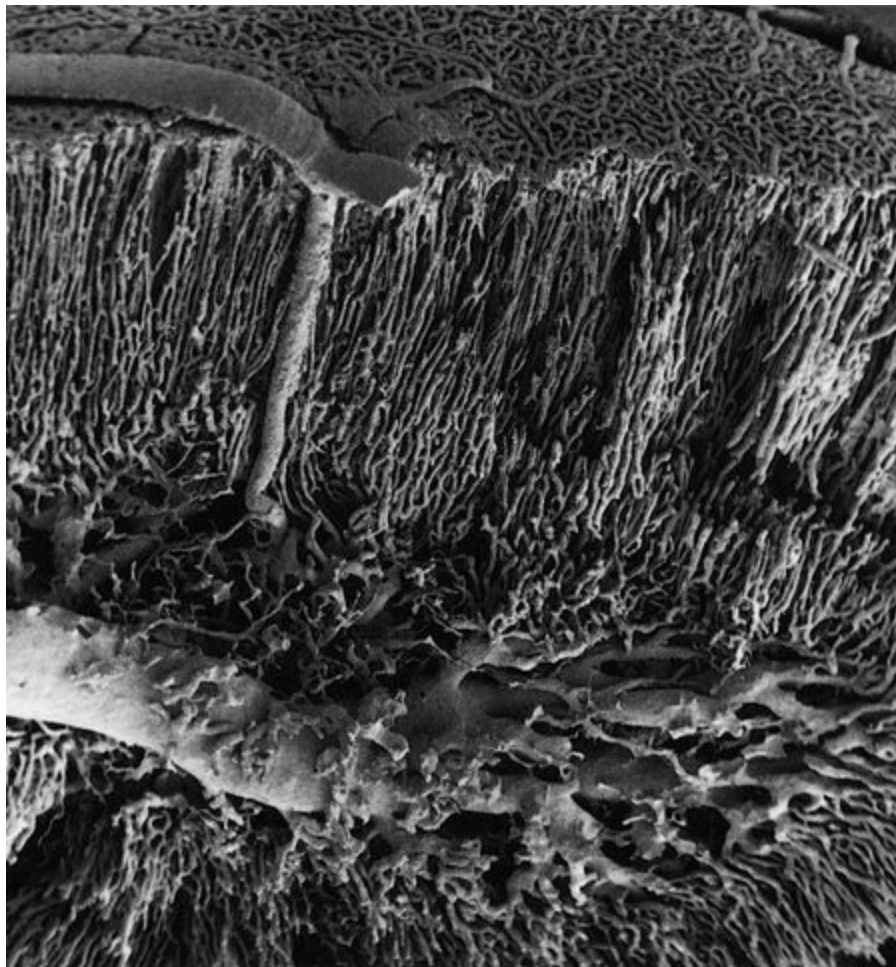


Figura 13-11 Eletromicrografia de varredura da glândula supra-renal de rato mostrando a microcirculação no córtex e na medula (80×).

(De Kikuta A, Murakami T: Microcirculation of the rat adrenal gland: A scanning electron microscope study of vascular casts. Am J Anat 164:19-28, 1982.)

Estes ramos passam pela cápsula, penetrando-a e formando um **plexo subcapsular**.

Originando-se a partir do plexo estão as **artérias corticais curtas**, as quais, no parênquima cortical, formam uma rede de capilares fenestrados (com diafragmas). O diâmetro do poro das paredes endoteliais fenestradas aumenta de 100 nm na porção mais externa do córtex a 250 nm no

córtex profundo, onde os capilares fenestrados tornam-se confluentes com um plexo venoso. Pequenas vênulas que se originam desta área passam através da medula suprarenal e drenam para uma veia supra-renal, que emerge do hilo. A veia supra-renal direita se une à veia cava inferior, e a veia supra-renal esquerda drena para a veia renal esquerda.

Artérias corticais longas adicionais passam sem se ramificar através do córtex e seguem para o interior da medula, onde formam redes de capilares. Assim, a medula recebe um duplo suprimento sangüíneo: (1) um suprimento arterial a partir das artérias corticais longas e (2) numerosos vasos dos leitos capilares corticais.

Córtex Supra-renal

O córtex supra-renal está subdividido em três zonas que produzem três classes de hormônios esteróides.

O córtex supra-renal contém células parenquimatosas que sintetizam e secretam vários hormônios esteróides sem armazená-los. O córtex é subdividido histologicamente em três zonas concêntricas, da cápsula para dentro, caracterizadas como **zona glomerulosa**, **zona fasciculada** e **zona reticulada** (Fig. 13-12; veja também a Fig. 13-10). Embora cada uma das três zonas identificadas no córtex supra-renal secrete hormônios específicos, deve-se lembrar que os limites entre estas zonas se sobrepõem; deste modo, é melhor lembrar do córtex como uma unidade secretora para as três classes de hormônios corticosteróides (é claro que o instrutor dos alunos pode considerar de outra forma, o que, neste caso, é mais interessante para o estudante seguir o ponto de vista do instrutor).

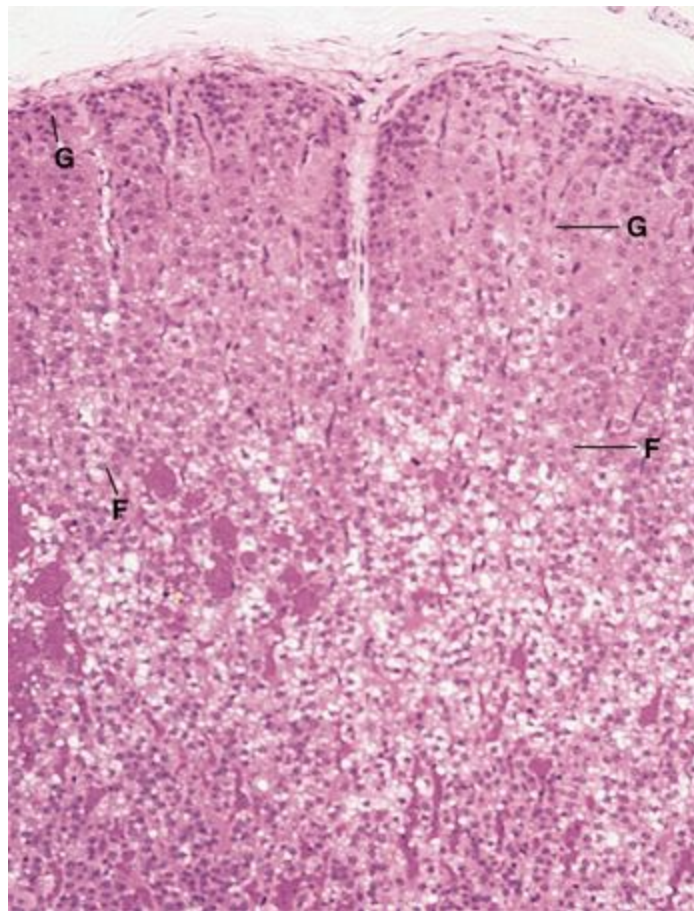


Figura 13-12 Fotomicrografia do córtex da supra-renal (132×). Observe a zona glomerulosa (G) e a zona fasciculada (F).

As três classes dos hormônios corticosteróides — **mineralocorticóides**, **glicocorticóides** e **andrógenos**—são todas sintetizadas a partir do **colesterol**, o principal componente das **lipoproteínas de baixa densidade**. O colesterol é captado do sangue e armazenado esterificado em gotículas lipídicas no citoplasma das células corticais. Quando estas células são estimuladas, o

colesterol é liberado e usado para a síntese de hormônios no **retículo endoplasmático liso (REL)** por enzimas que estão localizadas nele e nas mitocôndrias. Os produtos intermediários dos hormônios vão sendo sintetizados e transferidos entre o REL e as mitocôndrias até que o hormônio final seja produzido.

Zona Glomerulosa

As células parenquimatosas da zona glomerulosa, quando estimuladas pela angiotensina II e pelo ACTH, sintetizam e liberam os hormônios aldosterona e desoxicorticosterona.

O anel concêntrico externo de células parenquimatosas localizadas imediatamente abaixo da cápsula da supra-renal é a zona glomerulosa, a qual constitui aproximadamente 13% do volume total da suprarenal ([Fig. 13-10](#)). As pequenas células de formato cubóide a cilíndrico que compõem esta zona estão arrançadas em cordões ou grupamentos arredondados. Seus pequenos núcleos intensamente corados contêm um a dois nucléolos, e seu citoplasma acidófilo contém um REL abundante e extenso, curtas mitocôndrias com cristas tubulares, um aparelho de Golgi bem desenvolvido, abundante REG e ribossomas livres. Algumas gotículas lipídicas também estão dispersas pelo citoplasma. Desmossomas ocasionais e pequenas junções comunicantes unem as células umas às outras, e algumas células possuem curtos microvilos.

As células parenquimatosas da zona glomerulosa sintetizam e secretam **mineralocorticóides**, principalmente **aldosterona** e alguma **desoxicorticosterona**. A síntese destes hormônios é estimulada pela **angiotensina II** e pelo **ACTH**, ambos necessários à existência normal das células da zona glomerulosa.

Os mineralocorticóides atuam no controle do equilíbrio de fluidos e de eletrólitos no corpo, por afetar a função dos túbulos renais, especialmente os túbulos contorcidos distais ([Cap. 19](#)).

Zona Fasciculada

As células parenquimatosas da zona fasciculada (espongiócitos), quando estimuladas pelo ACTH, sintetizam e liberam os hormônios cortisol e corticosterona.

A camada concêntrica intermediária de células no córtex da supra-renal é a zona fasciculada, a maior camada do córtex, que compreende cerca de 80% do volume total da glândula. Esta zona contém capilares fenestrados arranjados longitudinalmente entre colunas de células parenquimatosas. As células poliédricas nesta camada são maiores do que as células da zona glomerulosa e estão arranjadas em colunas radiais, com espessura de uma ou duas camadas de células levemente acidófilas. Como estas células possuem muitas gotículas lipídicas no seu citoplasma, que são extraídas durante o processamento histológico, tais células aparecem vacuolizadas e são chamadas de **espongiócitos**. Os espongiócitos têm mitocôndrias esféricas com cristas tubulares e vesiculares, uma extensa rede de REL, algum REG, lisossomas e grânulos do pigmento lipofuscina.

As células da zona fasciculada sintetizam e secretam os **hormônios glicocorticóides cortisol e corticosterona**. A síntese destes hormônios é estimulada pelo ACTH. Os glicocorticóides controlam o metabolismo de carboidratos, gorduras e proteínas.

Zona Reticulada

As células da zona reticulada, quando estimuladas pelo ACTH, sintetizam e liberam deidroepiandrosterona, androstenediona e alguns glicocorticóides.

A camada mais interna do córtex supra-renal é a zona reticulada, que constitui cerca de 7% do volume da glândula. As células de citoplasma acidófilo intensamente corado nesta camada estão arranjadas em cordões anastomosados. Elas são similares aos espongíócitos da zona fasciculada, mas são menores e possuem menos gotículas lipídicas. Elas frêquentemente contêm uma grande quantidade de grânulos do pigmento lipofuscina. Várias células próximas da medula supra-renal são escuras, com citoplasma elétron-denso e núcleo picnótico, o que sugere que esta zona contém células parenquimatosas degeneradas.

As células da zona reticulada sintetizam e secretam **andrógenos**, principalmente **deidroepiandrosterona** e alguma **androstenediona**. Adicionalmente, estas células podem sintetizar e secretar pequenas quantidades de glicocorticóides. A secreção destes hormônios é estimulada pelo ACTH. Sob condições normais, tanto a desidroepiandrosterona quanto a androstenediona são hormônios masculinizantes com efeitos desprezíveis.

Histofisiologia do Córtex da Supra-renal

As três classes de hormônios secretados pelo córtex da supra-renal são esteróides: (1) mineralocorticóides, (2) glicocorticóides e (3) andrógenos fracos. O ACTH *da pars distalis* da adeno-hipófise é o hormônio trófico que estimula a secreção dos hormônios do córtex da supra-renal.

Mineralocorticóides

Os mineralocorticóides secretados pela zona glomerulosa incluem predominantemente a **aldosterona** e alguma deoxicorticosterona. Os alvos destes hormônios incluem a mucosa gástrica, as glândulas salivares e as glândulas sudoríparas, onde eles estimulam a absorção de sódio. Entretanto, o principal alvo é representado pelas células dos túbulos contorcidos distais do rim, onde estes hormônios estimulam a regulação do balanço hídrico e a homeostase do sódio e potássio pela absorção de sódio e excreção de potássio.

Glicocorticóides

Os glicocorticóides, secretados pela zona fasciculada, incluem a **hidrocortisona (cortisol)** e a **corticosterona**. Estes hormônios esteróides têm uma ampla gama de funções que afetam a maioria dos tecidos do corpo, assim como o controle do metabolismo geral. Os glicocorticóides exercem um efeito **anabólico** no fígado que promove a captação de ácidos graxos, aminoácidos e carboidratos para a síntese de glicose e polimerização de glicogênio; entretanto, em outros tecidos, o efeito é **catabólico**. Por exemplo, nos adipócitos os glicocorticóides estimulam a **lipólise**, e nos músculos estes hormônios estimulam a **proteólise**. Os glicocorticóides, quando circulantes acima dos níveis normais, também influenciam respostas antiinflamatórias por inibir a infiltração de leucócitos e macrófagos em áreas de inflamação. Estes hormônios também suprimem a resposta imunológica por induzir a atrofia do sistema linfóide, reduzindo assim a população dos linfócitos circulantes.

O mecanismo *de feedback negativo* para os glicocorticóides é parcialmente controlado por sua concentração plasmática. Quando os níveis de glicocorticóides no sangue estão altos, as células do hipotálamo que produzem o **hormônio liberador de corticotrofina (CRH)** são inibidas, as quais por sua vez inibem os **corticotrofos da pars distalis** da hipófise de liberarem o ACTH.

Andrógenos Fracos

Os andrógenos secretados pela zona reticulada incluem a **deidroepiandrosterona** e androstenidiona, ambos hormônios sexuais masculinizantes fracos que são apenas uma pequena fração pouco efetiva dos andrógenos produzidos pelos testículos. Sob condições normais, a influência destes hormônios é insignificante.

CORRELAÇÕES CLÍNICAS

A **doença de Addison** é caracterizada pela diminuição da secreção dos hormônios corticosteróides como um resultado da destruição do córtex supra-renal. Esta doença é mais freqüentemente causada por um processo autoimune; ela também pode se desenvolver como uma seqüela da tuberculose ou de alguma outra doença infecciosa. A morte ocorre se o tratamento com esteróides não for realizado.

A **doença de Cushing (hiperadrenocorticismo)** é causada por pequenos tumores nas células basófilas *da pars distalis* da adeno-hipófise que levam a um aumento na produção de **ACTH**. O excesso de ACTH causa um aumento de tamanho das supra-renais e hipertrofia do córtex supra-renal, resultando na superprodução de cortisol. Os pacientes são obesos, predominantemente na face, no pescoço e no tronco, e exibem osteoporose e perda muscular. Os homens tornam-se impotentes e as mulheres têm amenorréia.

Medula Supra-renal

As células cromafins da medula da supra-renal são neurônios pós-ganglionares modificados que têm uma função secretora.

A porção central da glândula supra-renal, a medula supra-renal, é completamente revestida pelo córtex supra-renal. A medula supra-renal, que se desenvolve a partir de células das cristas neurais, compreende duas populações de células parenquimatosas: **células cromafins** (Fig. 13-13), as quais produzem as **catecolaminas** (**adrenalina** e **noradrenalina**), e **células ganglionares simpáticas**, que estão dispersas por todo o tecido conjuntivo da medula.

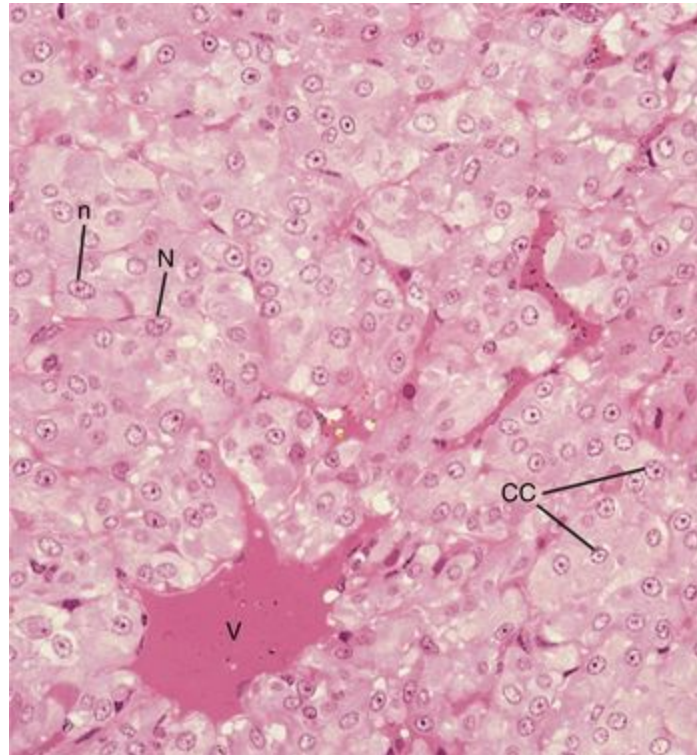


Figura 13-13 Fotomicrografia da medula supra-renal (270×). Note as células cromafins (CC), cujos núcleos (N) contêm um nucléolo único (n). Observe a rica irrigação arterial e a drenagem venosa (V) da medula supra-renal.

Células Cromafins

A medula da supra-renal funciona como um gânglio simpático modificado, contendo células pós-ganglionares simpáticas que perderam os dendritos e axônios.

As células cromafins da medula da supra-renal são grandes células epitelióides, arranjadas em grupamentos ou em cordões arredondados curtos; elas contêm grânulos que se coram intensamente com sais de cromo. A reação dos grânulos, que se tornam intensamente marrons quando expostos a sais de cromo (reação cromafim), indica que estas células contêm **catecolaminas**, transmissores produzidos por células pós-ganglionares do sistema nervoso simpático. Assim, a medula da adrenalina supra-renal funciona como um gânglio simpático modificado, alojando células pós-ganglionares simpáticas que perderam os dendritos e os axônios. As catecolaminas sintetizadas pelas células cromafins são os transmissores simpáticos **epinefrina** e **norepinefrina** (Fig. 13-14). Estes transmissores são secretados pelas células cromafins em resposta à estimulação por **nervos esplâncnicos pré-ganglionares simpáticos (colinérgicos)**. Cada célula cromafim de primatas, incluindo a espécie humana, tem a capacidade de produzir tanto adrenalina quanto noradrenalina e armazená-las em vesículas de secreção. Embora em eletromicrografias dois tipos de vesículas secretoras, com alta e baixa elétrôn-densidades, sejam evidenciados, a diferença de elétrôn-densidade pode ser um dos estágios de maturação da epinefrina e não necessariamente indica a presença de dois tipos de catecolaminas.

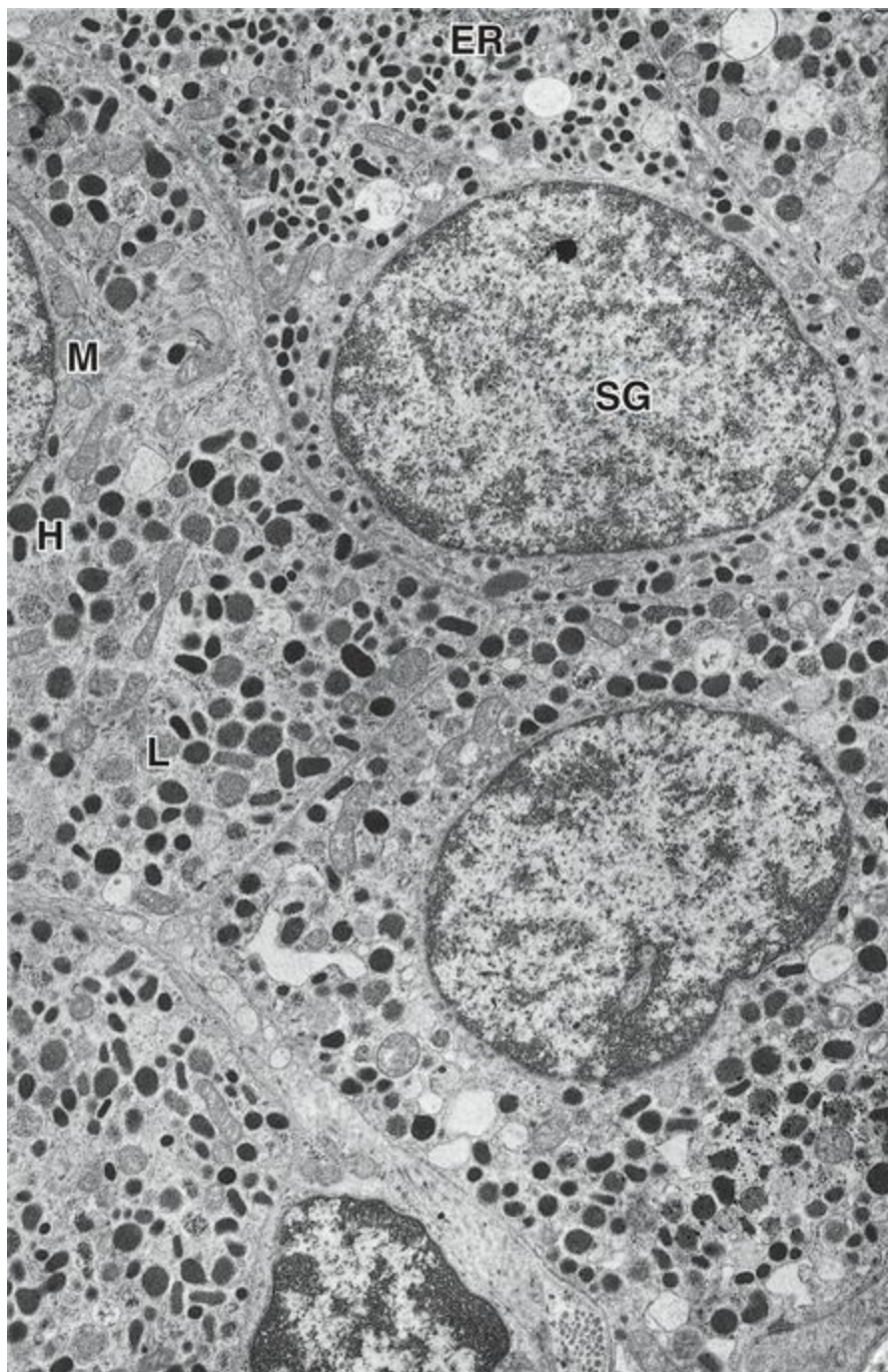


Figura 13-14 Eletromicrografia da medula da supra-renal de babuíno (14.000×). As diferentes densidades osmiofílicas das vesículas podem representar um reflexo de seus estágios de maturação. RE, retículo endoplasmático; H, vesícula de alta elétron-densidade; L, vesícula de baixa elétron-densidade; M, mitocôndria; SG, células de pequenos grânulos.

(De Al-Lami F, Carmichael SW: Microscopic anatomy of the baboon [Papio hamadryas] adrenal medulla. J Anat 178:213-221, 1991.)

Em alguns animais, mas não em primatas, incluindo a espécie humana, dois tipos de células cromafins foram identificados por técnicas histoquímicas: aquelas que produzem e armazenam noradrenalina e aquelas que produzem e armazenam adrenalina. Os grânulos das células que estocam noradrenalina possuem um centro elétron-denso e excêntrico limitado pela membrana do grânulo, enquanto os grânulos das células cromafins que armazenam adrenalina são mais homogêneos e menos

densos. As células cromafins de primatas têm um aparelho de Golgi justanuclear bem desenvolvido, algum REG e numerosas mitocôndrias. A característica identificável das células cromafins é representada pelos 30.000, ou mais, pequenos grânulos elétrondensos revestidos por membrana no citoplasma; aproximadamente 20% destes grânulos contêm adrenalina ou noradrenalina. Os grânulos remanescentes são compostos por **trifosfato de adenosina, encefalinas**, e proteínas solúveis chamadas **cromograninas**, as quais acredita-se que se liguem à adrenalina e à noradrenalina.

Histofisiologia da Medula da Supra-renal

A atividade secretora da medula da supra-renal é controlada pelos nervos esplâncnicos. A liberação das **catecolaminas** agregadas a partir de células cromafins é induzida pela estimulação causada por fibras nervosas simpáticas que atingem a medula da suprarenal. A liberação de **acetilcolina** destas terminações nervosas pré-ganglionares simpáticas despolariza as membranas das células cromafins, levando a um influxo de íons cálcio. O aumento no cálcio intracelular em seguida induz a liberação de **adrenalina** e **noradrenalina** por exocitose.

Quando o estímulo é derivado de uma fonte emocional, a secreção de noradrenalina predomina; quando o estímulo é fisiológico (p. ex., dor), a secreção de adrenalina predomina. As catecolaminas liberadas pela medula supra-renal exibem um efeito mais generalizado do que as catecolaminas liberadas pelos neurônios simpáticos. Entretanto, estes efeitos não são uniformes para todos os tecidos. Geralmente, elas aumentam o consumo de oxigênio, aumentam a produção de calor e promovem a mobilização de gordura para produção de energia; no sistema cardiovascular, as catecolaminas controlam a frequência cardíaca e a musculatura lisa das artérias, aumentando assim a pressão sanguínea. Adicionalmente, as catecolaminas regulam a contração dos músculos em alguns tecidos (p. ex., esfíncteres da bexiga); em outros órgãos, elas influenciam o relaxamento dos músculos (p. ex., a musculatura lisa intestinal).

Em momentos de estresse ou medo severos, a adrenalina é liberada em grandes quantidades para preparar o corpo para “luta-ou-fuga”. Os níveis plasmáticos de adrenalina resultantes, acima de 300 vezes do nível normal, aumentam o estado de alerta, o débito cardíaco e a frequência cardíaca, assim como aumentam a liberação de glicose pelo fígado.

A adrenalina é mais efetiva no controle do débito cardíaco, da frequência cardíaca e do aumento do fluxo sanguíneo através dos órgãos. A noradrenalina tem pouco efeito sobre estas ações, mas causa uma elevação na pressão sanguínea por vasoconstrição.

A noradrenalina é também produzida no encéfalo e nos nervos periféricos, funcionando como um neurotransmissor; entretanto, a noradrenalina produzida na medula supra-renal tem uma meia-vida muito curta porque ela é rapidamente destruída no fígado após sua liberação.

GLÂNDULA PINEAL

A glândula pineal é responsiva aos períodos de luz diurna e escuridão noturna e considera-se que esta glândula influencia a atividade gonadal.

A glândula pineal (ou **corpo pineal**) é uma glândula endócrina cujas secreções são influenciadas pelos períodos de claridade e escuridão do dia. Ela é uma projeção da linha mediana a partir do teto do diencéfalo, de formato cônico, dentro de um recesso do terceiro ventrículo que se estende para dentro de seu pedículo, o qual está afixado a ele. Ela mede 5 a 8 mm de comprimento e 3 a 5 mm de largura, pesando aproximadamente 120 mg. A glândula é coberta pela pia-máter, que forma uma cápsula da qual se estendem septos, dividindo a glândula pineal em lóbulos incompletos. Os vasos sanguíneos entram na glândula através dos septos de tecido conjuntivo. As células parenquimatosas da glândula são compostas primariamente por **pinealócitos** e **células intersticiais** (Fig. 13-15).

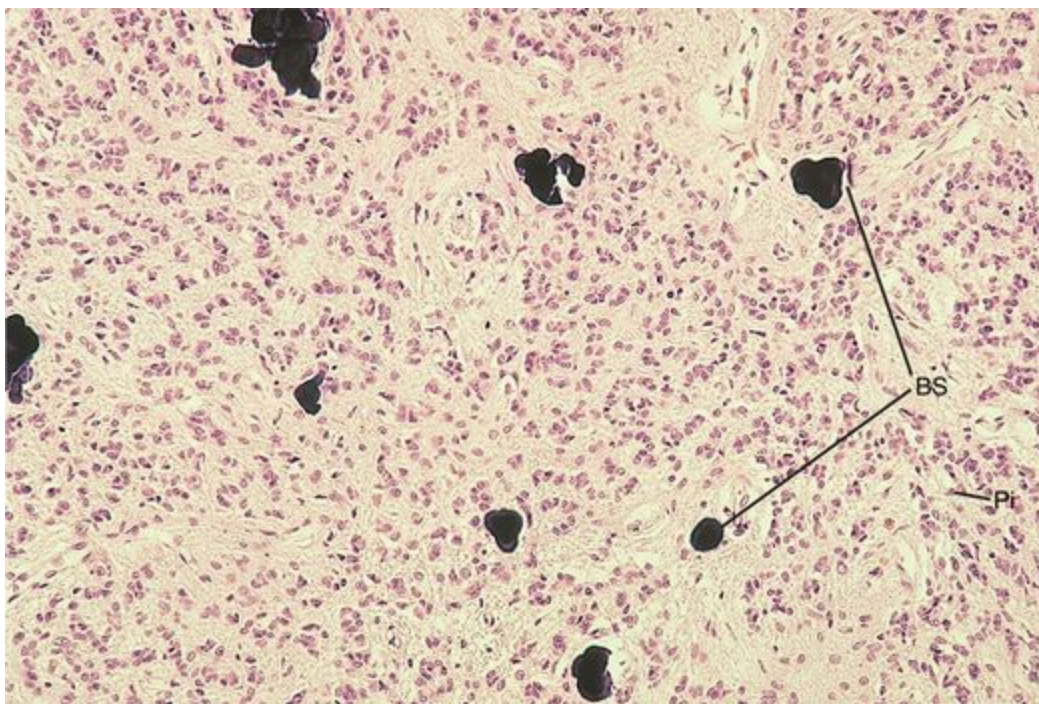


Figura 13-15 Glândula pineal (132×). As grandes estruturas negras são a “areia cerebral” (BS), dispersas entre os pinealócitos (Pi). Células da neuroglia estão presentes, mas é difícil distingui-las neste aumento.

Pinealócitos

Os pinealócitos são células parenquimatosas da glândula pineal que são responsáveis pela secreção de melatonina.

Os pinealócitos são células levemente basófilas com um ou dois longos prolongamentos cujas dilatações terminais se aproximam de capilares e, ocasionalmente, de outras células parenquimatosas. Seus núcleos esféricos têm um nucléolo proeminente único. O citoplasma contém REL e REG, um pequeno aparelho de Golgi, numerosas mitocôndrias e pequenas vesículas de secreção, algumas com centros elétron-densos. Os pinealócitos também contêm um citoesqueleto bem desenvolvido composto de microtúbulos, microfilamentos e estruturas tubulares densas revestidas por elementos vesiculares esféricos. Estas estruturas incomuns, conhecidas como **fitas sinápticas** (também observadas na retina e no ouvido interno) aumentam em número durante o período de escuridão do ciclo diurno, mas sua função não é conhecida.

A **melatonina**, sintetizada a partir do triptofano pelos pinealócitos e liberada durante a noite, inibe a liberação do hormônio do crescimento e de gonadotrofinas pela hipófise e pelo hipotálamo, respectivamente. Foi sugerido que a melatonina induz a sensação de sono e, por isso, alguns indivíduos usam-na como um suplemento para combater distúrbios do sono, de humor e depressão.

CORRELAÇÕES CLÍNICAS

Foi sugerido que a **melatonina** possa atuar na proteção do sistema nervoso central por sua habilidade em reconhecer e eliminar radicais livres que são produzidos durante o estresse oxidativo. Uma teoria adicional sugere que a melatonina possa alterar o humor em seres humanos, causando depressão durante as horas com menos claridade nos meses de inverno. Foi descrito que a exposição a uma luz artificial brilhante pode reduzir a secreção da melatonina, resultando no alívio da depressão.

Células Intersticiais

Acredita-se que as células intersticiais da glândula pineal sejam células semelhantes a astrócitos.

As células intersticiais, consideradas como células neurogliais semelhantes a astrócitos, estão dispersas entre os pinealócitos e são particularmente abundantes no pedículo da pineal que leva ao diencéfalo. Estas células têm núcleos alongados intensamente corados e RER bem desenvolvido; algumas têm depósitos de glicogênio. Seus longos prolongamentos celulares são ricos em filamentos intermediários, microtúbulos e microfilamentos.

A glândula pineal também contém concreções de fosfatos e carbonatos de cálcio, as quais são depositadas em anéis concêntricos ao redor de uma matriz orgânica. Estas estruturas, chamadas de **corpos arenosos (“areia cerebral”)**, aparecem no início da infância e aumentam de tamanho por toda a vida. Embora não esteja claro como eles são formados ou funcionem, eles aumentam durante curtos fotoperíodos e são reduzidos quando a glândula pineal está secretando ativamente.

Histofisiologia da Glândula Pineal

Embora a glândula esteja conectada a linha média do encéfalo como uma projeção do teto do diencefalo, nenhuma fibra nervosa aferente ou eferente derivada do cérebro entra nesta glândula. Ao contrário, o corpo pineal é innervado por **nervos pós-ganglionares simpáticos** advindos do gânglio cervical superior. À medida que os axônios entram na glândula, sua mielina é perdida e eles fazem sinapse com os pinealócitos. A **noradrenalina**, liberada nos pinealócitos, controla a produção de **melatonina** ([Tabela 13-2](#)). A síntese dos hormônios da glândula pineal exibe um ritmo diurno, no qual ele é aumentado durante os períodos de escuridão e inibido nos períodos de claridade. A melatonina é liberada nos espaços de tecido conjuntivo para ser distribuída pelos vasos sanguíneos, enquanto a serotonina é captada pelos terminais axônicos pré-sinápticos. A contínua pesquisa sobre a glândula pineal está focalizada nos seus hormônios e suas funções.

Tegumento

O tegumento, composto pela **pele** e seus anexos — as **glândulas sudoríparas**, as **glândulas sebáceas**, os **folículos pilosos**, e as **unhas** — é o maior órgão do corpo, constituindo 16% do peso corporal. Ele reveste todo o corpo, tornando-se contínuo com as membranas mucosas do sistema digestório, ao nível dos lábios e do ânus; com a mucosa do sistema respiratório, ao nível do nariz; e com a mucosa dos sistemas urinário e genitais, onde atinge a superfície. Além disso, a pele das pálpebras se continua com a conjuntiva do revestimento da porção anterior dos olhos. A pele também reveste o meato auditivo externo e recobre a superfície externa da membrana timpânica.

PELE

A pele, o maior órgão do corpo, é composta pela epiderme e pela derme subjacente.

Além de proporcionar uma cobertura para os tecidos moles subjacentes, a pele realiza muitas outras funções, incluindo (1) **proteção** contra lesões, invasão de bactérias e dessecação; (2) **regulação da temperatura corporal**; (3) **recepção** de sensações contínuas do ambiente (p. ex., tato, temperatura e dor); (4) **excreção**, a partir das glândulas sudoríparas; e (5) **absorção** da radiação ultravioleta dos raios solares para a síntese de vitamina D.

A pele é composta por duas camadas: uma externa, a epiderme, e uma camada mais profunda de tecido conjuntivo, a derme (Fig. 14-1). A **epiderme** é composta por um epitélio estratificado pavimentoso queratinizado, derivado do **ectoderma**. Situada diretamente abaixo e interdigitando-se com a epiderme está a **derme**, derivada do **mesoderma** e constituída por um tecido conjuntivo denso não modelado. A interface entre a epiderme e a derme é formada por projeções do tecido conjuntivo da derme, as **cristas** ou **papilas dérmicas**, as quais se interdigitam com invaginações da epiderme chamadas **cristas epidérmicas**. Coletivamente, estes dois tipos de cristas são conhecidos como **aparelho em rede** (*rete apparatus*). Invaginações adicionais dos derivados epidérmicos (*i. e.*, folículos pilosos, glândulas sudoríparas, e glândulas sebáceas) que vêm a se localizar na derme, fazem com que a interface tenha contorno irregular.

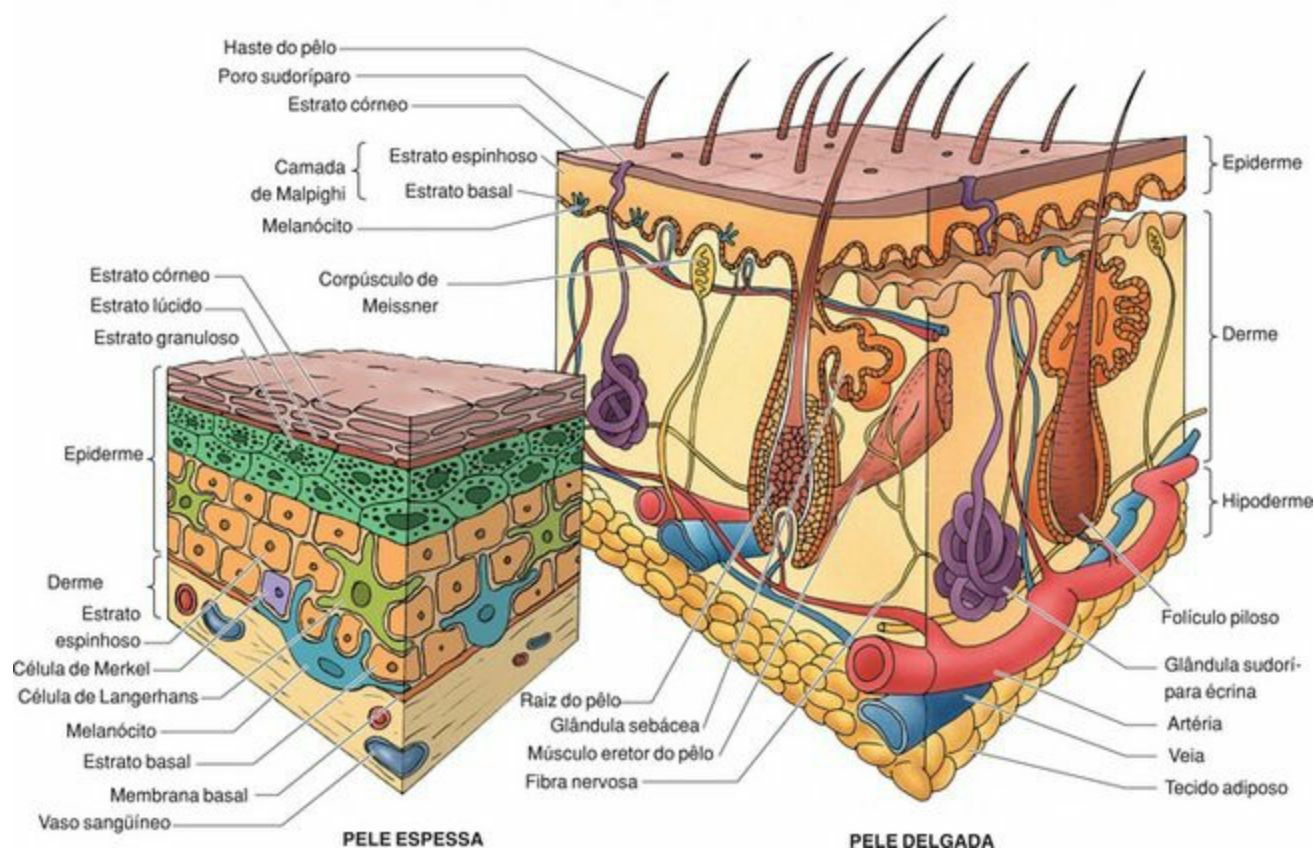


Figura 14-1 Comparação entre a pele espessa e a pele delgada.

A **hipoderme**, um tecido conjuntivo frouxo contendo quantidades variáveis de tecido adiposo,

encontra-se abaixo da pele. A hipoderme não faz parte da pele, mas constitui a **fáscia superficial** (no contexto da dissecação anatômica), a qual cobre todo o corpo, situada imediatamente abaixo da pele. Indivíduos obesos ou que vivem em locais de climas frios possuem uma grande quantidade de gordura depositada na fáscia superficial (hipoderme) chamada de **panículo adiposo**.

Em certas regiões do corpo, a pele apresenta diferentes texturas e espessuras. Por exemplo, a pele da pálpebra é macia, fina e delicada e tem pêlos finos, enquanto, a uma pequena distância, nas sobrancelhas, a pele é mais espessa e possui pêlos grosseiros. A pele da testa produz abundantes secreções oleosas; a pele do queixo produz secreções oleosas menos abundantes, mas desenvolve mais pêlos.

A pele das palmas das mãos e plantas dos pés se apresenta espessa e não apresenta pêlos, mas contém muitas glândulas sudoríparas. As superfícies das polpas dos dedos das mãos e dos artelhos dos pés têm cristas e sulcos alternados e bem definidos que formam alças, curvas, e vórtices com determinados padrões chamados **dermatoglifos** (impressões digitais), os quais se formam no feto e se mantêm inalterados durante toda a vida. Os dermatoglifos são tão individualizados que são usados para fins de identificação na medicina forense e nas investigações criminais. Apesar das impressões digitais serem determinadas geneticamente, talvez por múltiplos genes, outros sulcos e linhas de flexão sobre os joelhos, cotovelos e mãos estão, em sua maior parte, relacionados ao uso freqüente e às tensões físicas do ambiente da pessoa.

Epiderme

A epiderme, a camada superficial da pele, é derivada do ectoderma e é constituída por um epitélio estratificado pavimentoso queratinizado.

Na maior parte do corpo, a epiderme tem 0,07 a 0,12 mm de espessura, com espessamentos localizados nas palmas das mãos e plantas dos pés (onde podem variar de 0,8 mm a 1,4 mm de espessura, respectivamente). A pele espessa das palmas das mãos e plantas dos pés é evidente no feto, mas o uso, a pressão aplicada e a fricção contínua aumentam, com o tempo, a espessura da pele nestas áreas.

O epitélio estratificado pavimentoso queratinizado da pele é constituído por quatro populações de células:

Queratinócitos

Células de Langerhans

Melanócitos

Células de Merkel

Queratinócitos

Os queratinócitos, que formam a maior população de células, estão organizados em cinco estratos ou camadas distintas; os três tipos celulares restantes estão interpostos por entre os queratinócitos em locais específicos (veja adiante). Como os queratinócitos estão continuamente sendo descamados da superfície da epiderme, esta população celular deve ser constantemente renovada. Esta renovação se dá através da atividade mitótica dos queratinócitos nas camadas basais da epiderme. Os queratinócitos entram em mitose à noite, e à medida que novas células vão sendo formadas, as células situadas em posições superiores continuam sendo empurradas em direção à superfície. Ao longo de seu trajeto para a superfície, as células se diferenciam e começam a acumular **filamentos de queratina** no seu citoplasma. Finalmente, à medida que se aproximam da superfície, as células morrem e são descamadas; no total, este processo de diferenciação celular leva de 20 a 30 dias.

Por causa da **citomorfose** dos queratinócitos durante a sua migração da camada basal da epiderme até a sua superfície, cinco zonas morfológicamente distintas da epiderme são identificadas. Da camada mais interna para a camada mais externa, as camadas são: **(1) o estrato basal (germinativo), (2) o estrato espinhoso, (3) o estrato granuloso, (4) o estrato lúcido, e (5) o estrato córneo**. A pele é classificada como espessa ou delgada de acordo com a espessura da epiderme (Fig. 14-1). No entanto, estas duas classificações são também distinguidas pela presença ou ausência de algumas camadas da epiderme e a presença ou ausência de folículos pilosos.

A **pele espessa** reveste a palma das mãos e as plantas dos pés (Tabela 14-1). A epiderme da pele espessa (Fig. 14-2), que tem 400 a 600 µm de espessura, é caracterizada pela presença das cinco camadas da epiderme. A pele espessa não apresenta folículos pilosos, músculos eretores do pêlo, e glândulas sebáceas, mas possui glândulas sudoríparas.

Tabela 14-1 Estratos e Características Histológicas da Pele Espessa

Camada	Características Histológicas
Epiderme	Derivada do ectoderma; constituída por um epitélio estratificado pavimentoso queratinizado (queratinócitos)
Estrato córneo	Várias camadas de queratinócitos intensamente queratinizados, mortos, sem núcleo ou organelas (por isso denominados escamas ou células córneas) que serão descamadas
Estrato lúcido*	Camada delgada e intensamente corada de queratinócitos já sem núcleo e organelas; células que contêm eleidina e filamentos de citoqueratinas densamente compactados
Estrato granuloso*	Estrato com três a cinco camadas de células de espessura; estes queratinócitos ainda mantêm o núcleo; tais células contêm grandes grânulos grosseiros de querato-hialina, bem como grânulos revestidos por membrana (grânulos lamelares)
Estrato espinhoso	A camada mais espessa da epiderme, cujos queratinócitos, conhecidos como células espinhosas, se associam uns aos outros através de curtos prolongamentos citoplasmáticos (“pontes intercelulares”) e um grande número de desmossomas; as células espinhosas têm numerosos tonofilamentos e grânulos revestidos por membrana (grânulos lamelares) e são mitoticamente ativas; esta camada também abriga as células de Langerhans
Estrato basal (germinativo)	Nesta camada simples de células cubóides a colunares baixas, mitoticamente ativa, as células estão separadas da camada papilar da derme pela membrana basal bem desenvolvida; células de Merkel e melanócitos estão também presentes nesta camada
	Derivada do mesoderma; constituída principalmente por colágeno do tipo I e fibras elásticas, a derme é subdividida

Derme	em duas regiões: a camada papilar, um tecido conjuntivo frouxo, e a camada reticular, um tecido conjuntivo denso não modelado
Camada papilar	Interdigita-se com a epiderme, formando as papilas dérmicas que compõem parte do aparelho em rede (<i>rete apparatus</i>); colágeno dos tipos I e III e fibras elásticas com arranjo frouxo e fibrilas de ancoragem (colágeno tipo VII) para a união entre epiderme e derme; abundantes leitos capilares, células do tecido conjuntivo, e mecanorreceptores estão localizados nesta camada; ocasionalmente, melanócitos estão também presentes na camada papilar
Camada reticular	A camada mais profunda da pele; colágeno do tipo I, espessas fibras elásticas, e células do tecido conjuntivo; contém glândulas sudoríparas e seus ductos, folículos pilosos e os músculos eretores do pêlo, e glândulas sebáceas, assim como mecanorreceptores (tais como os corpúsculos de Pacini)

* Presente somente na pele espessa. Todas as camadas da epiderme são freqüentemente mais finas na pele delgada.



Figura 14-2 Fotomicrografia da pele espessa (132×). Observe a epiderme (E) e a derme (D), bem como as papilas dérmicas (DR) que se interdigitam com as cristas epidérmicas (ER). Vários vasos sangüíneos (BV) estão presentes.

A **pele delgada** reveste a maior parte do restante do corpo. A epiderme da pele delgada, que varia de 75 a 150 mm de espessura, apresenta um delgado estrato córneo e não apresenta um estrato lúcido e, às vezes, também um estrato granuloso muito bem definidos, embora as células individuais destas camadas estejam presentes nos seus locais apropriados. A pele delgada apresenta **folículos pilosos**, **músculos eretores de pêlos**, **glândulas sebáceas** e **glândulas sudoríparas**.

Estrato Basal (Estrato Germinativo)

O estrato basal, a camada germinativa cujas células sofrem mitose, forma interdigitações com a derme e está separado dela pela membrana basal.

A camada mais profunda da epiderme, o estrato basal, é sustentada por uma **membrana basal** e está apoiada sobre a derme, formando uma interface irregular. O estrato basal é constituído por uma única camada de células cubóides a colunares baixas, mitoticamente ativas, que apresentam citoplasma basófilo e um grande núcleo (**Fig. 14-3**). Muitos desmossomas estão localizados na membrana plasmática lateral das células, permitindo a adesão entre as células basais e entre elas e as células do estrato espinhoso. Hemidesmossomas localizados na membrana plasmática basal permitem a adesão das células à lâmina basal. As eletromicrografias mostram poucas mitocôndrias, um pequeno aparelho de Golgi, uma pequena quantidade de retículo endoplasmático granular (REG), e abundantes ribossomos livres. Numerosos feixes de **filamentos intermediários (tonofilamentos)** além de filamentos intermediários isolados (com 10 nm de espessura) passam através das placas dos desmossomas localizados lateralmente e terminam nas placas dos hemidesmossomas.

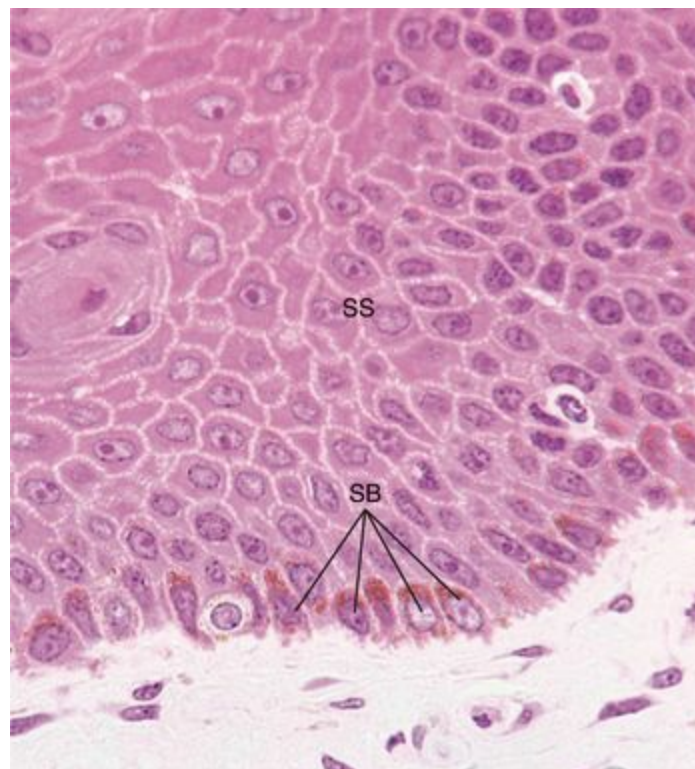


Figura 14-3 Fotomicrografia da pele espessa demonstrando o estrato basal (SB) e o estrato espinhoso (SS) (540×).

As **figuras mitóticas** deveriam ser comuns no estrato basal, já que esta camada é parcialmente responsável pela renovação celular no epitélio. Entretanto, a mitose ocorre principalmente durante a noite, e as amostras histológicas são colhidas durante o dia; assim, as figuras mitóticas são raramente vistas em lâminas histológicas de pele. Quando as novas células são formadas através de mitose, a camada anterior de células é empurrada em direção à superfície para se unir à próxima camada da epiderme, o estrato espinhoso.

Estrato Espinhoso

O estrato espinhoso é constituído por várias camadas de células polimorfas, mitoticamente ativas, cujos numerosos prolongamentos dão a esta camada um aspecto espinhoso.

O estrato espinhoso é a camada mais espessa da epiderme e é constituído por células poliédricas a achatadas. Os queratinócitos localizados na região mais basal do estrato espinhoso também são mitoticamente ativos, e, freqüentemente, o estrato basal e o estrato espinhoso são juntamente denominados de **camada de Malpighi**, sendo responsáveis pela renovação de queratinócitos da epiderme. Os queratinócitos do estrato espinhoso têm as mesmas organelas como descrito para o estrato basal. No entanto, as células do estrato espinhoso são mais ricas em feixes de filamentos intermediários (**tonofilamentos**) do que nas células do estrato basal, o que representa o incremento à formação das **citoqueratinas**. Nas células do estrato espinhoso, estes feixes se irradiam da região perinuclear para a periferia dos prolongamentos celulares que se associam e permitem a adesão entre as células adjacentes através dos desmossomos. Estes prolongamentos, denominados “pontes intercelulares” pelos antigos histologistas, dão um aspecto espinhoso às células do estrato espinhoso (Fig. 14-3). À medida que os queratinócitos se deslocam em direção à superfície através do estrato espinhoso, eles continuam a produzir tonofilamentos, os quais se tornam agrupados formando feixes, denominados **tonofibrilas**, tornando o citoplasma eosinofílico (Fig. 14-4). As células do estrato espinhoso também contêm grânulos citoplasmáticos de secreção (0,1 a 0,4 μm de diâmetro), denominados **grânulos revestidos por membrana (grânulos lamelares)**. Estas vesículas achatadas abrigam substâncias lipídicas dispostas em uma configuração lamelar densamente compactada.

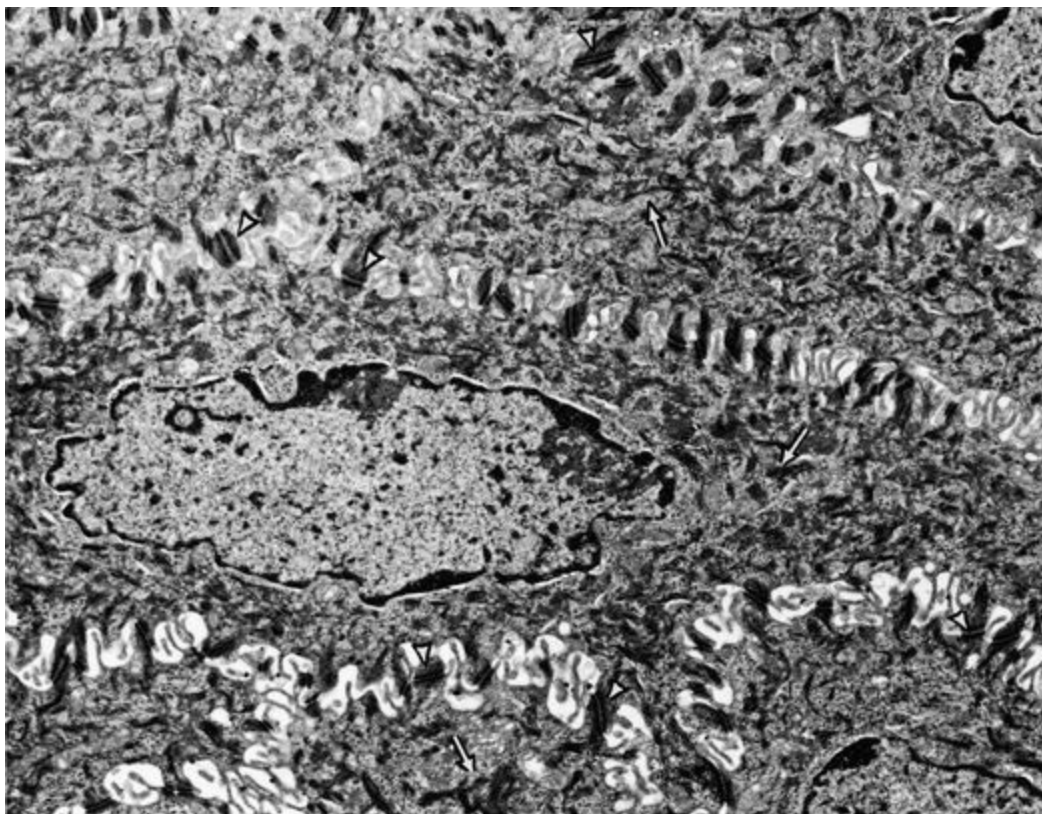


Figura 14-4 Eletromicrografia do estrato espinhoso (6.800×). Os tonofilamentos (*setas*) se

inserem nos desmossomos presentes nas extremidades dos prolongamentos citoplasmáticos, os quais se unem nos espaços intercelulares, simulando “pontes intercelulares”.

(De Leeson TS, Leeson CR, and Paparo AA: Text-Atlas of Histology. Philadelphia, WB Saunders, 1988.)

Estrato Granuloso

O estrato granuloso é constituído por três a cinco camadas celulares que contêm os grânulos de querato-hialina.

O estrato granuloso, constituído por três a cinco camadas de queratinócitos achatados, é a camada mais superficial da epiderme na qual as células ainda possuem núcleos. O citoplasma destes queratinócitos contém **grânulos de querato-hialina**, que são grandes, de formato irregular, grosseiros, basófilos, e que não são envolvidos por membrana. Os feixes de filamentos de citoqueratina passam através destes grânulos.

As células do estrato granuloso também contêm os grânulos revestidos por membrana. Os conteúdos destes grânulos são liberados por exocitose no espaço extracelular, formando lâminas de uma substância rica em lipídios que atua como uma barreira impermeabilizante, uma das funções da pele. Esta camada lipídica impermeável impede que as células superficiais a esta região sejam banhadas pelo fluido extracelular rico em nutrientes, acelerando, desta maneira, a sua morte.

Estrato Lúcido

Presentes somente na epiderme da pele espessa, as células do estrato lúcido não possuem núcleos e organelas, mas contêm eleidina.

A delgada camada de células, clara e homogênea, que se cora intensamente, situada superficialmente ao estrato granuloso, é o estrato lúcido. Esta camada só está presente na epiderme da pele espessa (*i. e.*, palmas das mãos e plantas dos pés). Apesar de as células achatadas do estrato lúcido não terem núcleos e organelas, elas contêm filamentos de citoqueratina densamente compactados, dispostos paralelamente à superfície da pele, e **eleidina**, um produto da transformação da querato-hialina. A face citoplasmática da membrana plasmática destas células tem uma aparência espessada por causa da deposição de uma proteína diferente das citoqueratinas, denominada **involucrina**, de função desconhecida.

Estrato Córneo

O estrato córneo é constituído por várias camadas de células achatadas, mortas, com o citoplasma quase totalmente ocupado por citoqueratinas caracterizadas como escamas córneas.

A camada mais superficial da pele, o estrato córneo, é constituída por várias camadas de células achatadas, intensamente queratinizadas, com uma membrana plasmática espessada. Estas células não apresentam núcleo e organelas, mas são preenchidas com filamentos de citoqueratina

embebidos em uma matriz amorfa. As células mais distantes da superfície da pele apresentam desmossomas, enquanto as células próximas à superfície da pele, denominadas **escamas**, ou **células córneas**, perdem seus desmossomas e tornam-se **descamadas**.

Outras Células da Epiderme

Além dos queratinócitos, a epiderme contém três outros tipos celulares: as células de Langerhans, as células de Merkel e os melanócitos.

Células de Langerhans

As células de Langerhans são células apresentadoras de antígenos localizadas por entre as células do estrato espinhoso.

Apesar de estarem dispersas por toda a epiderme, onde elas normalmente representam 2% a 4% da população celular, as células de Langerhans, algumas vezes chamadas de **células dendríticas** por causa de seus longos e numerosos prolongamentos, estão localizadas primariamente no estrato espinhoso. Estas células também podem ser encontradas na derme, bem como nos epitélios estratificados pavimentosos da cavidade oral, esôfago e vagina. No entanto, elas são mais prevalentes na epiderme, onde seu número pode alcançar 800 por mm².

Através da microscopia óptica, as células de Langerhans apresentam um núcleo denso, citoplasma pálido, e prolongamentos citoplasmáticos longos que se irradiam do corpo celular para os espaços intercelulares entre os queratinócitos. As eletromicrografias mostram que o núcleo é polimorfo; o citoplasma elétron-lucente contém poucas mitocôndrias, REG esparso e ausência de filamentos intermediários, mas contém lisossomas, corpos multivesiculares e pequenas vesículas. Apesar do núcleo de contorno irregular e a ausência de tonofilamentos permitirem a distinção das células de Langerhans dos queratinócitos circunjacentes, a principal característica ultra-estrutural das células de Langerhans é a presença dos **grânulos de Birbeck (grânulos vermiformes)**, envolvidos por membrana, os quais, nos cortes histológicos, se assemelham a uma raquete de pingue-pongue (15 a 50 nm de comprimento e 4 nm de espessura). Estes grânulos se formam como resultado da endocitose auxiliada por clatrina; entretanto, sua função não é conhecida.

Anteriormente, acreditava-se que as células de Langerhans eram derivadas das células das cristas neurais. Atualmente, sabe-se que elas se originam de precursores presentes na medula óssea e fazem parte do sistema mononuclear fagocitário. Embora elas sejam capazes de realizar mitose, esta atividade é restrita; portanto, elas são substituídas continuamente por células precursoras que deixam a corrente sangüínea, migram para a epiderme e se diferenciam em células de Langerhans. Estas células atuam na resposta imunológica e têm receptores Fc (para anticorpos) e C3 (para componentes do complemento) na superfície celular, bem como outros receptores, e fagocitam e processam antígenos estranhos, após o que migram para os linfonodos das imediações, onde apresentam os epitopos dos antígenos estranhos processados aos linfócitos T; portanto, as células de Langerhans são **células apresentadoras de antígenos**.

Células de Merkel

As células de Merkel estão dispersas entre as células do estrato basal, podendo servir como

mecanorreceptores.

As células de Merkel, as quais estão dispersas entre os queratinócitos do estrato basal da epiderme, são especialmente abundantes nas pontas dos dedos, na mucosa oral e na base dos folículos pilosos. Estas células são derivadas das cristas neurais e são freqüentemente encontradas como células isoladas dispostas paralelamente à lâmina basal; entretanto, elas podem estender seus prolongamentos entre os queratinócitos, aos quais estão aderidos por desmossomas (Fig. 14-5). Os núcleos das células de Merkel apresentam uma grande indentação, e três tipos de citoqueratinas no citoplasma constituem os filamentos intermediários de seu citoesqueleto. Os grânulos de centro denso localizados na zona perinuclear e nos prolongamentos, cuja função não está clara, são as características diferenciais das células de Merkel.

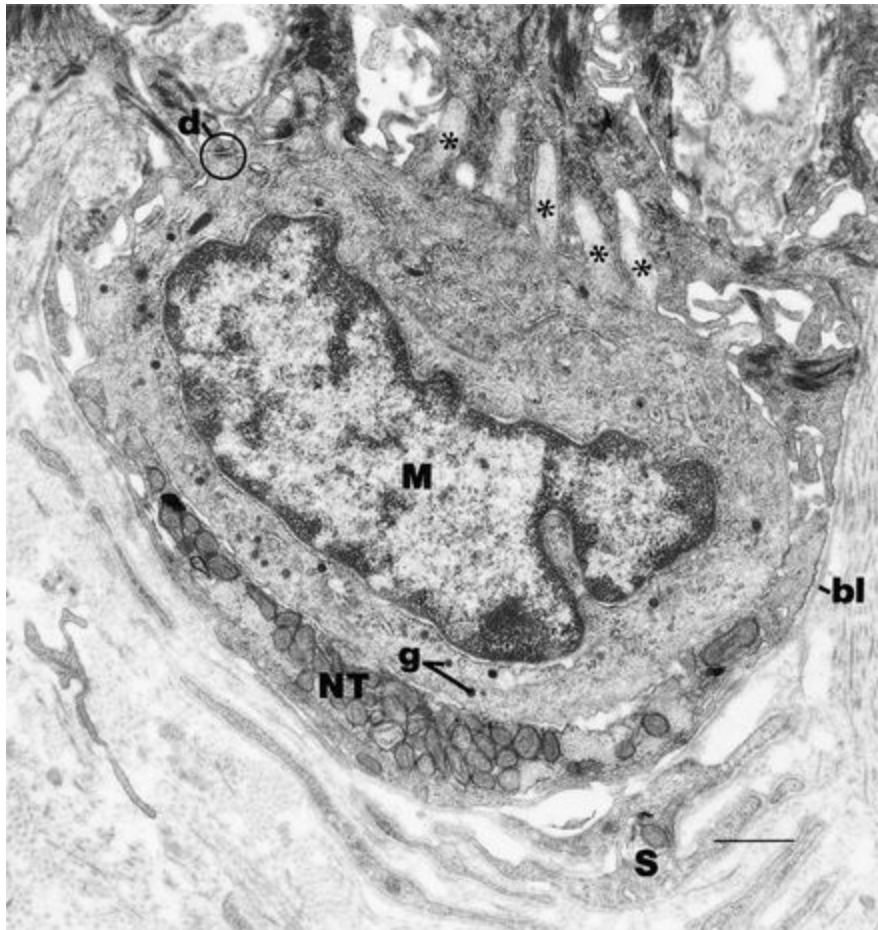


Figura 14-5 Eletromicrografia de uma célula de Merkel (M) e seu terminal nervoso (NT) em um rato adulto. (Barra = 0,5 μ m). Note os prolongamentos semelhantes a espinhos (*asteriscos*) que se projetam nos espaços intercelulares do estrato basal. As células de Merkel formam desmossomas (d) com as células do estrato basal e compartilham da lâmina basal (bl) das células do estrato basal.

(De English KB, Wang ZZ, Stayner N, et al: *Serotonin-like immunoreactivity in Merkel's cells and their afferent neurons in touch domes from hairy skin of rats. Anat Rec* 232:112-120, 1991.)

Nervos sensitivos mielínicos atravessam a lâmina basal aproximando-se das células de Merkel,

formando deste modo um complexo entre a célula de Merkel e a terminação nervosa (**complexos célula de Merkel-axônio**). Estes complexos podem funcionar como **mecanorreceptores**. Estas células possuem uma imunorreatividade semelhante à sinaptofisina, indicando que as células de Merkel podem liberar substâncias semelhantes a neurotransmissores, sugerindo que tais células apresentam alguma atividade relacionada ao sistema neuroendócrino difuso.

Melanócitos

Os melanócitos, derivados das células das cristas neurais, produzem o pigmento melanina que dá a cor marrom à pele.

Os melanócitos, derivados das células das cristas neurais, estão localizados entre as células do estrato basal, embora eles também possam estar presentes nas porções superficiais da derme (Fig. 14-6).

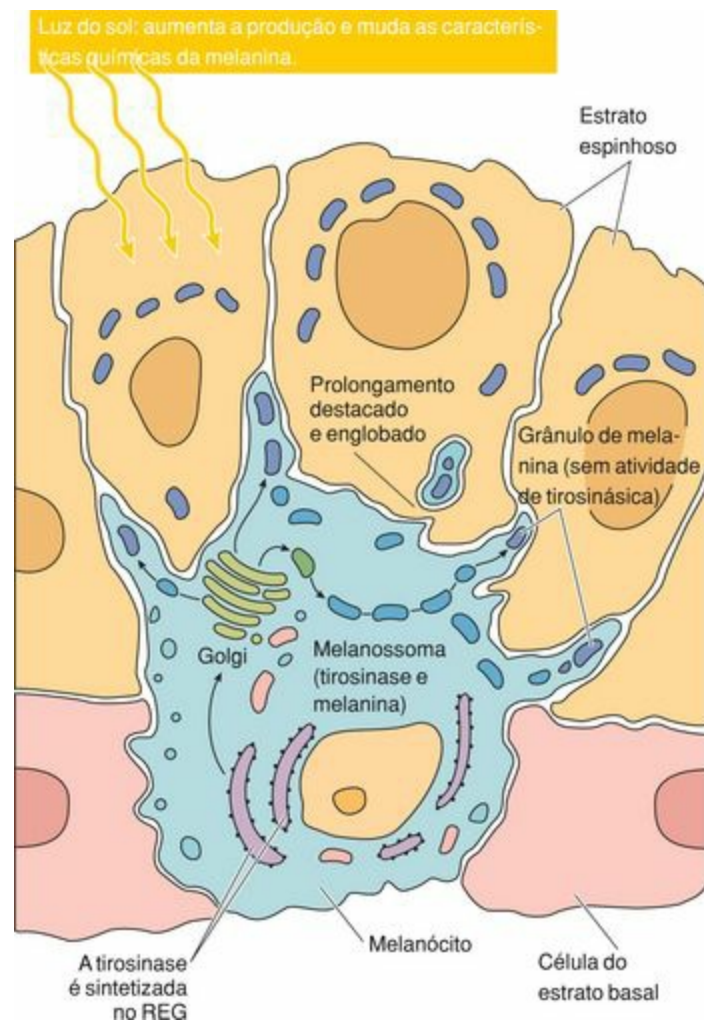


Figura 14-6 Melanócitos e sua função. REG, Retículo endoplasmático granular.

Os melanócitos são células de formato arredondado a colunar, cujos longos prolongamentos ondulantes se estendem de sua superfície e penetram nos espaços intercelulares do estrato espinhoso (Fig. 14-6). A tirosinase produzida pelo REG do melanócito é acondicionada pelo aparelho de Golgi em grânulos ovais conhecidos como **melanossomas** (embora os melanossomas de pessoas ruivas

sejam arredondados em vez de ovais). O aminoácido tirosina é transportado preferencialmente para dentro dos melanossomas, onde a tirosinase a converte em **melanina** através de uma série de reações, passando por compostos intermediários como a 3,4-diidroxifenilalanina (dopa, metildopa) e a dopaquinona. É interessante observar que a tirosinase é ativada pela luz ultravioleta.

CORRELAÇÕES CLÍNICAS

A luz ultravioleta escurece a melanina e acelera a síntese de tirosinase, aumentando a produção de melanina. Além disso, o ACTH produzido pela hipófise também influencia a pigmentação. Na **doença de Addison**, ocorre produção insuficiente de cortisol pelo córtex supra-renal e, com isso, o ACTH é produzido em excesso, o que leva à hiperpigmentação.

O **albinismo** é a ausência da produção de melanina resultante de uma alteração genética da síntese de tirosinase. Os melanossomas estão presentes, mas os melanócitos não produzem tirosinase.

Os melanossomas estão presentes no corpo celular dos melanócitos e são mobilizados até as pontas de seus longos prolongamentos. Uma vez aí, as pontas dos prolongamentos dos melanócitos penetram no citoplasma das células do estrato espinhoso e se destacam através de um processo de secreção especial denominado **secreção citócrina**. Cada prolongamento truncado do melanócito se alonga e recebe mais melanossomas, e o ciclo se repete. Cada melanócito supre um número de queratinócitos aos quais ele está associado, constituindo uma **unidade epidermomelânica**. Dentro das células do estrato espinhoso, os melanossomas são transportados para a região supranuclear (que fica entre o núcleo e a região da célula mais próxima da superfície), de modo que os melanossomas estabelecem uma barreira protetora entre o núcleo e os raios ultravioletas emitidos com os raios solares. Finalmente, a melanina é atacada e degradada pelos lisossomas dos queratinócitos. Este processo ocorre por um período de vários dias.

O número de melanócitos por milímetro quadrado varia de 800 a 2.300 em diferentes regiões da pele de um indivíduo. Por exemplo, existem muito menos melanócitos na face interna dos braços e das coxas do que no rosto. A diferença na pigmentação da pele está mais relacionada à localização da melanina do que ao número total de melanócitos na pele, que é quase o mesmo para todas as raças. Por exemplo, existem mais melanócitos na pele do dorso do que na superfície das palmas das mãos; entretanto, estes números são muito semelhantes entre as várias raças. A razão para a pigmentação mais escura não é devida ao número efetivo de melanócitos, mas a um aumento em sua atividade de tirosinase.

Embora a exposição limitada à radiação ultravioleta aumente o tamanho e a atividade funcional dos melanócitos, sua população permanece a mesma. Após uma exposição prolongada à radiação ultravioleta, entretanto, ocorre também um aumento na população de melanócitos. Nos indivíduos da raça negra, os melanossomas são grandes, numerosos, e dispersos por todo o citoplasma dos queratinócitos, enquanto nos indivíduos caucasianos, os melanossomas são menores, em pouca

quantidade e agregados nas proximidades do núcleo. Além disso, os melanossomas são degradados e removidos mais rapidamente em populações caucasianas do que em populações negras.

CORRELAÇÕES CLÍNICAS

Os **raios ultravioleta** são de dois tipos. O raio ultravioleta B (UVB) é um componente na luz solar que provoca queimaduras, enquanto o raio ultravioleta A (UVA) é responsável pelo bronzeamento. Até recentemente, acreditava-se que a radiação UVA era relativamente segura, mas parece que a radiação UVA penetra na pele e danifica as camadas profundas, produzindo mutações que estão envolvidas na progressão de tumores.

Derme

A derme, a camada da pele que fica imediatamente abaixo da epiderme, é derivada do mesoderma e é constituída pela camada papilar de tecido conjuntivo frouxo e pela camada reticular mais profunda.

A região da pele que fica diretamente abaixo da epiderme, denominada derme, é derivada do mesoderma e é dividida em duas camadas: a **camada papilar**, mais superficial, de tecido conjuntivo frouxo, e a **camada reticular**, mais profunda. A derme é formada por tecido conjuntivo denso não modelado, contendo principalmente fibras de colágeno tipo I e redes de fibras elásticas, as quais sustentam a epiderme e ligam a pele à **hipoderme** subjacente (fáscia superficial). A espessura da derme varia de 0,6 mm, nas pálpebras, a 3 mm na palma da mão e na planta do pé. Entretanto, não existe uma linha nítida que demarque a sua interface com o tecido conjuntivo da fáscia superficial. Normalmente, a derme é mais espessa nos homens do que nas mulheres, e nas superfícies dorsais do que nas ventrais do corpo.

Derme Papilar

A camada mais superficial da derme, a camada papilar, se interdigita diretamente com a epiderme, mas está separada dela pela membrana basal.

A camada superficial da derme, caracterizada como derme papilar, é irregular na face onde ela se interdigita com a epiderme, formando projeções em direção à epiderme, denominadas cristas (**papilas**) dérmicas (Fig. 14-2). Ela é constituída por um tecido conjuntivo frouxo cujas delgadas **fibras de colágeno dos tipos I e III** (fibras reticulares) e as **fibras elásticas** estão dispostas em redes frouxas. As **fibrilas de ancoragem**, constituídas por colágeno tipo VII, se estendem da membrana basal para dentro da camada papilar, ligando a epiderme à derme (Cap. 4, Figs. 4-13 e 4-14). A camada papilar contém fibroblastos, macrófagos, plasmócitos, mastócitos, e outras células comuns do tecido conjuntivo.

A camada papilar também possui muitas alças capilares, as quais se projetam para a interface epiderme-derme. Estes capilares regulam a temperatura corporal e a nutrição das células da epiderme, avascular. Localizados em algumas papilas dérmicas estão os **corpúsculos de Meissner**, mecanorreceptores especializados em responder a pequenas deformações da epiderme. Estes receptores são mais comuns em áreas da pele que são especialmente sensíveis aos estímulos táteis (p. ex., lábios, genitália externa e mamilos). Um outro mecanorreceptor encapsulado presente na camada papilar é o **bulbo terminal de Krause**. Acreditava-se que este receptor respondia ao frio, porém sua função continua desconhecida.

Derme Reticular

A camada reticular da derme também contém estruturas derivadas da epiderme, incluindo as glândulas sudoríparas, os folículos pilosos e as glândulas sebáceas.

Não é possível diferenciar a interface entre a camada papilar e a camada reticular da derme, pois as duas camadas são contínuas. A camada reticular é constituída por um tecido conjuntivo denso não modelado, apresentando espessas **fibras de colágeno tipo I**, as quais estão altamente compactadas em grandes feixes dispostos em sua maior parte paralelamente à superfície da pele. Redes de **espessas fibras elásticas** estão entremeadas com as fibras colágenas, sendo especialmente abundantes nas proximidades das glândulas sebáceas e sudoríparas. Proteoglicanos ricos em **dermatan sulfato** preenchem os interstícios da camada reticular. As células são mais escassas nesta camada do que na camada papilar. Elas incluem fibroblastos, mastócitos, linfócitos, macrófagos, e, freqüentemente, células adiposas na parte mais profunda da camada reticular.

As **glândulas sudoríparas**, as **glândulas sebáceas** e os **folículos pilosos** derivam da epiderme, invadem a derme e a hipoderme durante a embriogênese, onde ficam situados de modo permanente (Fig. 14-1). Grupos de **células musculares lisas** estão localizados nas regiões profundas da camada reticular em locais específicos, tais como na pele do pênis e do escroto e na aréola ao redor dos mamilos; as contrações destes grupos musculares enrugam a pele nestas regiões. Outros pequenos feixes de fibras musculares lisas, denominados **músculos eretores do pêlo**, estão inseridos nos folículos pilosos; as contrações destes músculos eriçam os pêlos quando o corpo está frio ou quando o corpo é repentinamente exposto a um ambiente frio, dando à pele um aspecto “arrepiaado”. Além disso, um grupo especial de músculos estriados localizados na face, na parte anterior do pescoço e no couro cabeludo (**músculos da expressão facial**) origina-se da fáscia superficial e se insere na derme.

CORRELAÇÕES CLÍNICAS

As **sardas** são pontos hiperpigmentados localizados nas áreas da pele expostas ao sol, especialmente em indivíduos de pele clara, que se queimam facilmente. As sardas usualmente aparecem aos 3 anos de idade e representam o resultado do aumento da produção e acúmulo de melanina na região basal da epiderme sem um aumento nos melanócitos. Elas tendem a desaparecer no inverno e escurecer com a exposição à radiação ultravioleta.

A **psoríase** é uma doença caracterizada por lesões circunscritas causadas pela proliferação excessiva de queratinócitos no estrato basal e no estrato espinhoso e por um ciclo celular acelerado (aumento da renovação em até sete vezes), resultando no acúmulo de queratinócitos e do estrato córneo. As lesões são comuns no couro cabeludo, no cotovelo, e nos joelhos, mas podem ocorrer em quase qualquer parte do corpo. Em alguns casos, as unhas também podem estar envolvidas. A psoríase é uma doença crônica incurável, porém controlável, cujos sintomas se exacerbam periodicamente e depois diminuem sem causa aparente.

As **verrugas** são crescimentos epidérmicos benignos causados por uma infecção dos queratinócitos pelo **papilomavírus**. A hiperplasia epidérmica resultante torna a epiderme mais espessa com a descamação. O crescimento mais profundo da derme traz os capilares mais próximos da superfície. As verrugas são comuns em crianças, adultos jovens, e pacientes

imunossuprimidos.

O **carcinoma de células basais**, o tumor maligno mais comum da espécie humana, origina-se nas **células do estrato basal** da epiderme e freqüentemente é causado pela exposição à radiação ultravioleta. Apesar dos os carcinomas basocelulares usualmente não darem metástases, eles são destrutivos para o tecido local. Dos vários tipos de lesões que ocorrem, a mais comum é a variedade nodular, caracterizada por uma pápula ou por nódulos com uma “cratera” central deprimida que finalmente ulcera e forma uma crosta. Estas lesões são mais comuns na face, especialmente no nariz. A cirurgia é o tratamento usual e até 90% dos pacientes se recuperam sem seqüelas adicionais.

O **carcinoma de células escamosas**, o segundo mais comum dos cânceres de pele, origina-se dos queratinócitos da epiderme. Ele é invasivo no local e pode originar metástases. É caracterizado por uma placa ou nódulo hiperqueratótico escamoso, que sangra ou ulcera com freqüência. Ele invade profundamente, resultando na fixação aos tecidos subjacentes. Vários fatores podem causar esta doença, inclusive radiação ultravioleta, irradiação x, fuligem, carcinógenos químicos e arsênico. As lesões são mais comuns na cabeça e no pescoço. O tratamento usual de escolha é a cirurgia.

O **melanoma maligno**, um câncer de pele, é mais prevalente em indivíduos de pele clara e sua incidência está aumentando. Ele está freqüentemente associado à exposição excessiva ao sol. O melanoma maligno é muito invasivo porque as células malignas se originam a partir de melanócitos transformados; os melanócitos penetram na derme e entram nos vasos linfáticos, bem como na corrente sanguínea, para serem distribuídos largamente pelo corpo.

Pelo menos dois tipos de mecanorreceptores encapsulados estão localizados nas regiões profundas da derme: (1) os **corpúsculos de Pacini**, os quais respondem à pressão e a vibrações, e (2) os **corpúsculos de Ruffini**, que respondem às forças de tensão. Os últimos são mais abundantes na derme das plantas dos pés.

Interface Epiderme-Derme

A interdigitação das cristas epidérmicas com as papilas dérmicas é uma formação conhecida como aparelho em rede (rete apparatus).

As interdigitações das camadas epidérmica e dérmica são expressas através da epiderme e são aparentes na superfície da pele, especialmente nas palmas das mãos e plantas dos pés, onde são representadas por vórtices, arcos e alças (dermatoglifos ou impressões digitais). Como estas interdigitações não são facilmente observadas através de cortes histológicos bidimensionais, o ácido etilenodiaminotetraacético (EDTA) pode ser usado para quelar os íons cálcio (Ca^{2+}) dos hemidesmossomas, permitindo a dissociação entre a epiderme e a derme. Quando a epiderme e a derme estão dissociadas, a superfície tridimensional da camada papilar da derme pode ser examinada através do microscópio eletrônico de varredura.

A camada papilar apresenta as **cristas dérmicas primárias** paralelas em sua superfície, separadas pelos **sulcos primários**, os quais abrigam projeções da epiderme (Fig. 14-2). No centro de cada crista dérmica primária está um **sulco secundário**, que recebe uma invaginação da epiderme denominada crista interpapilar. Ao longo desta e de outras cristas adjacentes, há fileiras de **papilas dérmicas** com a parte superior arredondada, que se projetam em concavidades da epiderme, desta maneira conectando firmemente a epiderme e a derme em sua interface. A interface epiderme-derme na pele delgada é muito menos complexa, não possuindo uma interdigitação tão profunda e tão generalizada.

Histofisiologia da Pele

A proteína estrutural produzida pelos queratinócitos é a **citoqueratina**, que forma filamentos de 10 nm no citoplasma dos queratinócitos. Aproximadamente 10 espécies diferentes de citoqueratinas já foram identificadas, e quatro delas estão presentes na epiderme.

As células do estrato basal sintetizam dois tipos específicos de citoqueratinas, enquanto as células do estrato espinhoso sintetizam outros dois tipos, os quais tendem a formar feixes de filamentos mais grosseiros. As células do estrato espinhoso também produzem e depositam a proteína **involucrina** na face citoplasmática de sua membrana plasmática. Além disso, as células do estrato espinhoso também formam os **grânulos revestidos por membrana**, os quais liberam seus conteúdos ricos em lipídios nos espaços intercelulares ao nível da camada granulosa, formando uma barreira impermeabilizante.

A maquinaria de síntese da queratina entra em colapso após os queratinócitos entrarem no estrato granuloso. As células nesta camada produzem **filagrina**, uma proteína que se acredita ajudar a reunir os filamentos de citoqueratina em feixes mais grosseiros. Quando os queratinócitos alcançam esta camada, eles se tornam permeáveis aos íons cálcio, que auxiliam na ligação cruzada da involucrina com outras proteínas, formando assim uma camada resistente abaixo da membrana plasmática. À medida que os queratinócitos se movem do estrato granuloso para o estrato lúcido, enzimas liberadas dos lisossomos digerem as organelas e o núcleo. Quando as células finalmente chegam ao estrato córneo, elas não estão mais vivas, não possuem organelas, e constituem escamas resistentes cheias de feixes de filamentos de citoqueratinas, associados a uma matriz amorfa protéica formada pelos constituintes degradados dos grânulos de querato-hialina.

O **fator de crescimento epidérmico (EGF)** e a **in-terleucina-1 α (IL-1 α)** influenciam o crescimento e o desenvolvimento dos queratinócitos, pelo menos em cultura de tecidos. Ao contrário, o **fator de crescimento transformante (TGF)** suprime a proliferação e a diferenciação dos queratinócitos.

Glândulas da Pele

As glândulas da pele incluem as glândulas sudoríparas écrinas e apócrinas, as glândulas sebáceas, e a glândula mamária (um tipo de glândula sudorípara modificada e altamente especializada). A glândula mamária está descrita no [Capítulo 20](#).

Glândulas Sudoríparas Écrinas

As glândulas sudoríparas écrinas são abundantes por toda a pele. Elas liberam seu produto de secreção, o suor, através do método de secreção merócrina.

As glândulas sudoríparas écrinas têm cerca de 0,4 mm de diâmetro e estão localizadas na pele pela maior parte de todo o corpo. Com seu número chegando a três ou quatro milhões, elas são importantes órgãos de termorregulação. As glândulas sudoríparas écrinas se desenvolvem como invaginações do epitélio das cristas epidérmicas que crescem penetrando na derme, com sua porção profunda se tornando a porção secretora da glândula sudorípara. Estas glândulas, que começam a funcionar logo após o nascimento, secretam o suor e podem produzir mais de 10 L de suor por dia, sob condições extremas, por exemplo, em pessoas muito ativas envolvidas com exercícios vigorosos.

As glândulas sudoríparas écrinas são **glândulas tubulosas enoveladas simples** localizadas profundamente na derme ou na hipoderme subjacente (Figs. 14-7 e 14-8). A porção secretora de cada glândula continua-se com um **ducto** delgado e tortuoso que atravessa a derme e se abre na epiderme, na superfície da pele, através de um **poro sudoríparo**. As glândulas sudoríparas écrinas são merócrinas quanto ao modo de liberação de seu produto de secreção. As glândulas écrinas são inervadas por fibras pós-ganglionares do sistema nervoso simpático.

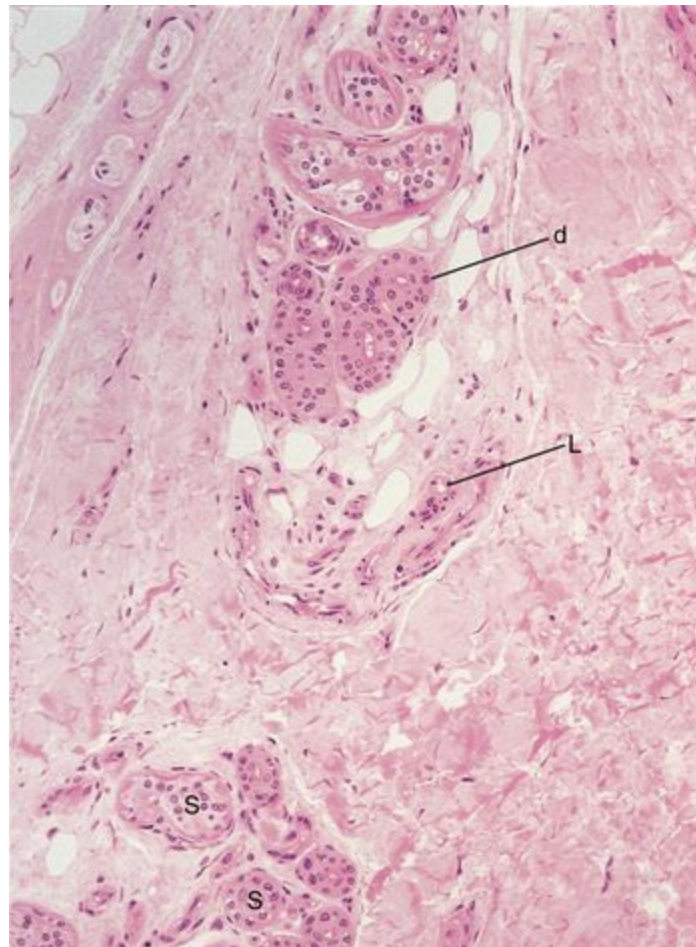


Figura 14-7 Fotomicrografia de glândulas sudoríparas écrinas, mostrando as unidades secretoras (S) e ductos (d), alguns mostrando o lúmen (L) (132×).

Unidade Secretora

A porção secretora da glândula é descrita como formada por um epitélio simples cúbico a cilíndrico baixo, constituído por células escuras e células claras; entretanto, alguns pesquisadores consideram a porção secretora como sendo formada por um epitélio pseudo-estratificado.

CÉLULAS ESCURAS (CÉLULAS MUCÓIDES)

As células escuras revestem o lúmen da unidade secretora das glândulas sudoríparas écrinas e secretam uma substância rica em muco.

As células escuras assemelham-se a um cone invertido, cujas extremidades largas estão voltadas para o lúmen da porção secretora. As extremidades estreitas, que raramente chegam à lâmina basal, ajustam-se entre as células claras adjacentes. As eletromicrografias mostram algum REG, numerosos ribossomas livres, mitocôndrias alongadas, e um aparelho de Golgi bem desenvolvido. Os grânulos de secreção moderadamente densos contendo glicoproteínas estão situados no citoplasma apical das células escuras, e a secreção liberada destas células é de natureza **mucosa**.

CÉLULAS CLARAS

As células claras não possuem grânulos de secreção; elas liberam uma secreção aquosa.

As células claras têm uma área apical estreita e uma base mais larga que se estende até a lâmina basal. Diferentemente das células escuras, as células claras não contêm grânulos de secreção, mas contêm acúmulos de **glicogênio**; suas organelas são semelhantes às das células escuras, exceto por possuírem pouco REG. As bases das células claras são tortuosamente pregueadas, similares às de outros tipos de células envolvidos no transporte transepitelial. As células claras têm acesso limitado ao lúmen da glândula por causa das células escuras; conseqüentemente, sua **secreção aquosa** penetra nos **canalículos intercelulares** intercalados entre as células claras adjacentes, onde ocorre a mistura com a secreção mucosa das células escuras.

CÉLULAS MIOEPITELIAIS

As células mioepiteliais, que envolvem a porção secretora da glândula sudorípara, contêm actina e miosina, o que lhes dá uma capacidade contrátil.

As células mioepiteliais que revestem a porção secretora das glândulas sudoríparas écrinas são envolvidas pela lâmina basal das células secretoras. O citoplasma das células mioepiteliais contém **filamentos de miosina**, bem como **filamentos de actina**, que fazem com que estas células sejam intensamente coradas com corantes ácidos e dão às células a capacidade contrátil. As contrações das células mioepiteliais auxiliam na expulsão do fluido da glândula.

Ducto

O ducto das glândulas sudoríparas écrinas, constituído por células basais e luminais (superficiais), é altamente contorcido e seu trajeto atravessa a derme e a epiderme para ahrir-se na superfície da pele.

O ducto de uma glândula sudorípara écrina é contínuo com a unidade secretora na sua base, mas estreitase ao percorrer a derme em seu trajeto para a superfície epidérmica. O ducto é composto por um epitélio estratificado cúbico constituído por duas camadas ([Figs. 14-7 e 14-8](#)). As **células da camada basal** têm um núcleo grande e heterocromático, e abundantes mitocôndrias. As **células da camada luminal** têm núcleo irregular, escasso citoplasma, somente algumas organelas, e uma trama terminal imediatamente abaixo da membrana plasmática apical.

Os ductos seguem um trajeto helicoidal quando cruzam a derme. À medida que um ducto atinge a epiderme, os queratinócitos envolvem o ducto, que se dirige para o poro sudoríparo. O fluido secretado pela porção secretora da glândula é semelhante ao plasma sangüíneo, no que diz respeito ao equilíbrio iônico, incluindo cloreto de potássio e sódio, bem como amônia e uréia. No entanto, a maioria dos íons potássio, sódio e cloreto é reabsorvida pelas células do ducto durante a passagem da secreção por seu lúmen. As células do ducto eliminam no lúmen íons, uréia, ácido láctico, e algumas drogas.

Glândulas Sudoríparas Apócrinas

As glândulas sudoríparas apócrinas são encontradas somente nas axilas, nas aréolas dos mamilos, e na região anal, e podem representar glândulas odoríferas vestigiais.

As glândulas sudoríparas apócrinas são encontradas somente em alguns locais, como nas axilas, nas aréolas dos mamilos e na região anal. As **glândulas ceruminosas** (produtoras de cerúmen) do conduto auditivo externo e as **glândulas de Moll** das pálpebras constituem glândulas sudoríparas apócrinas modificadas. As glândulas sudoríparas apócrinas são muito maiores que as glândulas sudoríparas écrinas, chegando a ter 3 mm de diâmetro. Estas glândulas estão contidas nas partes mais profundas da derme e da hipoderme. Ao contrário dos ductos das glândulas sudoríparas écrinas, que se abrem na superfície da pele, os ductos das glândulas sudoríparas apócrinas abrem-se nos canais dos folículos pilosos, imediatamente acima da entrada dos ductos das glândulas sebáceas.

As células secretoras das glândulas apócrinas formam um epitélio simples cúbico a cilíndrico baixo. Quando o lúmen da glândula é preenchido pela secreção, estas células podem se tornar pavimentosas. O lúmen destas glândulas é maior do que o das glândulas écrinas, e as células secretoras contêm grânulos que estão isolados da membrana apical por uma proeminente trama terminal. O viscoso produto de secreção das glândulas apócrinas é inodoro ao ser secretado, mas apresenta um odor característico ao ser metabolizado por bactérias da flora cutânea. As células mioepiteliais, que envolvem a porção secretora das glândulas sudoríparas apócrinas, auxiliam a expulsar o produto de secreção no ducto da glândula.

As glândulas sudoríparas apócrinas originam-se do epitélio dos folículos pilosos como um brotamento epitelial que se desenvolve em uma glândula. A secreção das glândulas apócrinas está sob influência de hormônios e somente começa na puberdade. Sua inervação é proveniente das fibras pós-ganglionares do sistema nervoso simpático. Por causa da semelhança de sua localização, sua histologia, e pelo fato de o odor ser provavelmente causado pelo metabolismo bacteriano do ácido 3-metil-1,2-hexanóico (um ácido volátil semelhante a sinais de ferormônios), especulase que as glândulas sudoríparas apócrinas evoluíram de glândulas que secretam atrativos sexuais em animais inferiores. Como um dado interessante, as glândulas sudoríparas apócrinas das mulheres passam por mudanças cíclicas que parecem estar relacionadas ao ciclo menstrual — ou seja, as células secretoras e o lúmen aumentam antes do período pré-menstrual e diminuem durante a menstruação.

O termo *apócrinas* dado a estas glândulas sudoríparas especiais sugere que a secreção contenha uma porção do citoplasma das células secretoras. Apesar de alguns pesquisadores sugerirem que estas glândulas liberam seu conteúdo pelo método apócrino, a maior parte dos pesquisadores relata que, a despeito do seu nome, as glândulas sudoríparas apócrinas liberam seu produto de secreção pelo método de secreção merócrina.

Glândulas Sebáceas

As glândulas sebáceas secretam uma substância oleosa conhecida como sebo, que mantém a maciez da pele.

Com exceção das palmas das mãos, plantas dos pés, e laterais dos pés abaixo da linha dos pêlos, as glândulas sebáceas são encontradas por todo o corpo, localizadas na derme. Estas glândulas são mais abundantes na face, no couro cabeludo, e na fronte. O produto de secreção das glândulas sebáceas, o sebo, é uma mistura oleosa, semelhante a uma cera, formada por colesterol, triglicerídeos e restos celulares secretados. Acredita-se que o sebo facilite a manutenção da textura da pele e a flexibilidade dos pêlos.

Da mesma maneira que as glândulas sudoríparas apócrinas, as glândulas sebáceas são apêndices dos folículos pilosos. Os ductos das glândulas sebáceas se abrem no terço superior dos canais dos folículos pilosos, onde eles descarregam seu produto de secreção de modo a recobrir as hastes dos pêlos e, finalmente, a superfície da pele (Fig. 14-8). Os ductos das glândulas sebáceas de algumas regiões do corpo sem folículos pilosos (*i. e.*, os lábios, a glande do pênis, a aréola dos mamilos, os pequenos lábios da vulva, e a superfície interna do prepúcio) se abrem na superfície da pele, onde lançam suas secreções. As glândulas sebáceas estão sob influência dos hormônios sexuais e aumentam sua atividade após a puberdade.

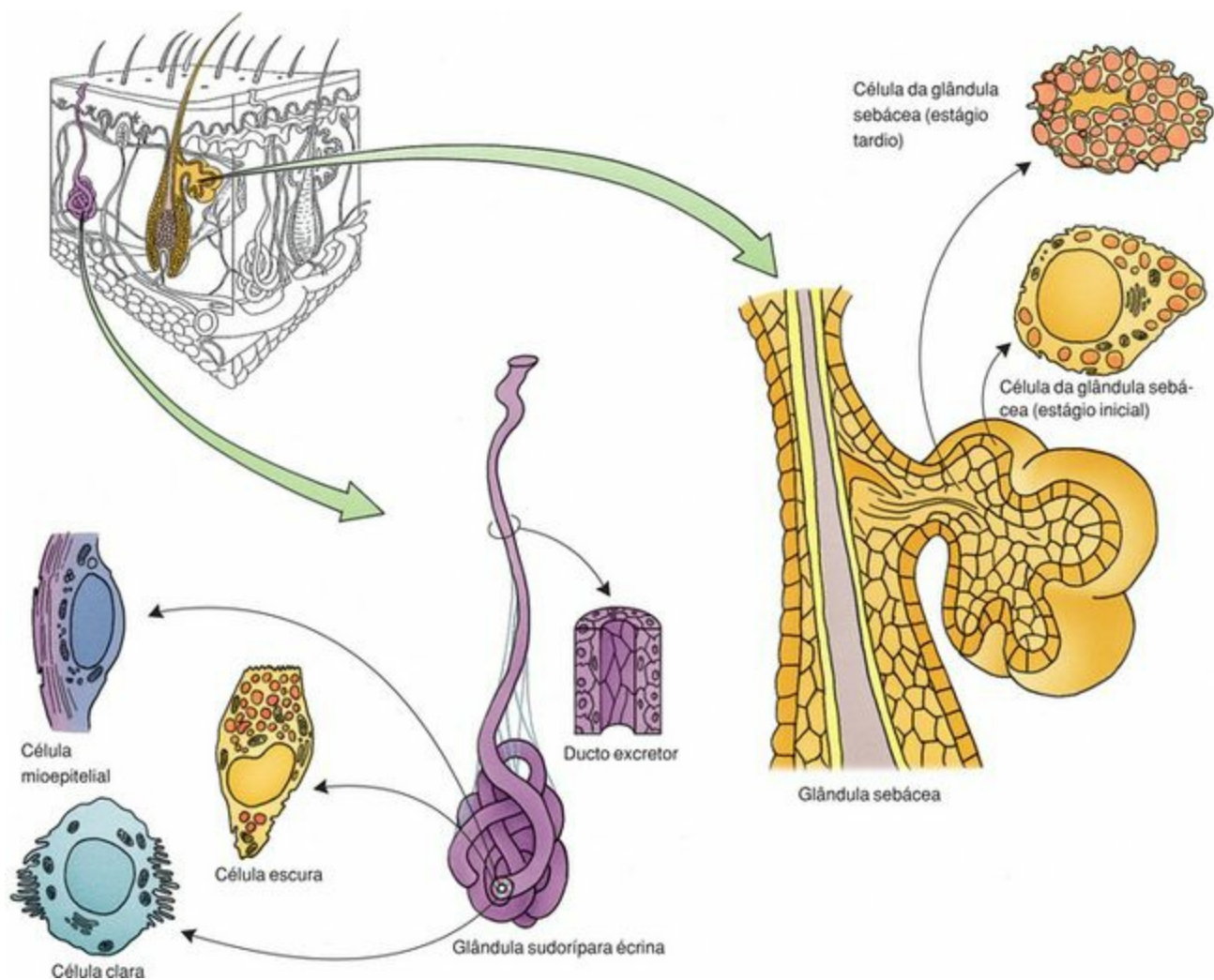


Figura 14-8 Uma glândula sudorípara écrina e uma glândula sebácea, e seus constituintes celulares.

As glândulas sebáceas são lobulares, com grupos de alvéolos que se abrem em um único ducto curto. Cada alvéolo é constituído por pequenas células basais localizadas perifericamente (apoiadas à lâmina basal), as quais envolvem grandes células arredondadas, maiores, que preenchem o lúmen do alvéolo (Fig. 14-9). As células basais têm um núcleo esférico, retículos endoplasmáticos liso (REL) e granular (REG), glicogênio e gotículas de lipídios. Estas células passam por divisões celulares e formam mais células basais e células arredondadas maiores. As células maiores têm abundante REL e citoplasma preenchido com gotículas lipídicas. A região central do alvéolo é preenchida por células em diferentes estágios de degeneração. Estas células palidamente coradas mostram apenas faixas de citoplasma, um núcleo picnótico intensamente corado, membrana plasmática rompida e gotículas lipídicas coalescentes. A síntese lipídica continua por um curto período de tempo, seguida por necrose das células e pela liberação final dos lipídios e restos celulares, os quais formam o produto de secreção (secreção holócrina). O produto de secreção é liberado em um ducto revestido por um epitélio estratificado pavimentoso, contínuo com o canal do folículo piloso.

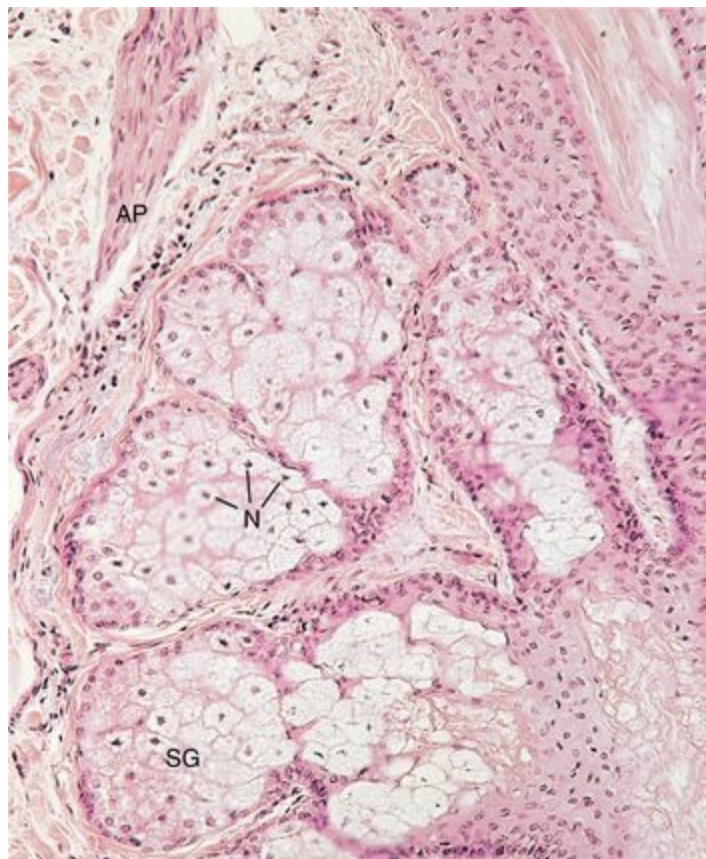


Figura 14-9 Fotomicrografia mostrando glândulas sebáceas humanas (SG) e os núcleos (N) das suas células (132×). AP, músculo eretor do pêlo.

Pêlos

Os pêlos são estruturas queratinizadas e filamentosas que se projetam da superfície da pele (Fig. 14-1). Os pêlos crescem na maior parte do corpo, exceto na superfície vermelha dos lábios, palmas e laterais das mãos, plantas e laterais dos pés, dorso das falanges distais dos dedos das mãos e dos pés, glânde do pênis, glânde do clitóris, pequenos lábios, e face vestibular dos grandes lábios.

Dois tipos de pêlos estão presentes no corpo humano. Os pêlos que são macios, delicados, curtos e claros (p. ex., os que recobrem as pálpebras) são denominados **velos**; aqueles que são duros, grandes, grosseiros, longos e escuros (p. ex., os do couro cabeludo e das sobrancelhas) são denominados **pêlos terminais**. Além disso, pêlos muito finos, denominados **lanugo**, estão presentes no feto.

CORRELAÇÕES CLÍNICAS

A **acne**, a doença mais comum vista pelos dermatologistas, é uma doença inflamatória crônica que envolve as glândulas sebáceas e os folículos pilosos. A obstrução resultante da impactação do sebo e de restos de células queratinizadas no folículo piloso é uma das causas das lesões da acne. Bactérias anaeróbicas próximas a essas obstruções podem contribuir para o desenvolvimento da acne, embora o papel das bactérias não esteja claro. Entretanto, a eficácia do tratamento com antibióticos para acne suporta a idéia de que as bactérias estão envolvidas na sua patogênese. Esta doença é mais severa em meninos, iniciando-se à idade de 9 a 11 anos, quando os níveis de hormônios sexuais começam a estimular as glândulas sebáceas. A acne acaba freqüentemente no final da puberdade, mas pode não terminar antes da quarta década de vida. Em algumas pessoas, a acne só tem início quando se tornam adultas.

Nos seres humanos, o número de pêlos é essencialmente o mesmo que nos outros primatas, mas a maioria dos pêlos do ser humano é do tipo velo, enquanto os pêlos terminais predominam nos outros primatas. Os pêlos humanos não fornecem um isolamento térmico como os pêlos dos animais. Em vez disso, os pêlos humanos funcionam recebendo sensações táteis, tais como os estímulos que deformam um pêlo, transmitidos pela haste do pêlo para os nervos sensitivos que envolvem o folículo piloso.

O crescimento dos pêlos considerado ideal ocorre por volta dos 16 aos 46 anos de idade; depois dos 50, o crescimento dos pêlos começa a diminuir. Durante a gravidez, o crescimento é normal; após o parto, o ciclo de crescimento dos pêlos diminui e a perda de pêlos aumenta temporariamente.

Folículos Pilosos

Os folículos pilosos originam-se da epiderme e invadem a derme e a hipoderme.

Os folículos pilosos, os órgãos dos quais os pêlos se formam, também se originam de invaginações da epiderme que invadem a derme, a hipoderme, ou ambas. Os folículos pilosos são envolvidos por acúmulos densos de tecido conjuntivo fibroso pertencente à derme (Fig. 14-10). Uma espessa membrana basal, a **membrana vítrea**, separa a derme do epitélio do folículo piloso (Fig. 14-11). A porção terminal expandida do folículo piloso, a **raiz do pêlo**, possui uma endentação cuja concavidade está adaptada à forma da **papila dérmica** que a ocupa. A raiz do pêlo e a papila dérmica juntas formam o **bulbo piloso**. A papila dérmica é rica em capilares que fornecem nutrientes e oxigênio para as células do folículo piloso. A papila dérmica também atua como uma força indutora que controla as atividades fisiológicas do folículo piloso.

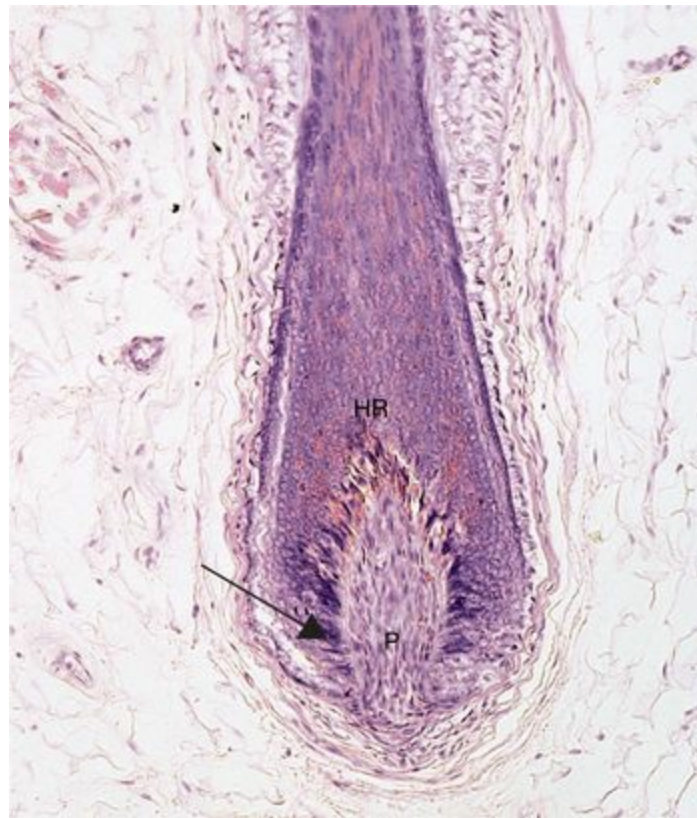


Figura 14-10 Fotomicrografia de um corte longitudinal de um folículo piloso com sua raiz (HR) e a papila do bulbo piloso (P) (132×). As áreas escuras (*seta*) são pigmentos.

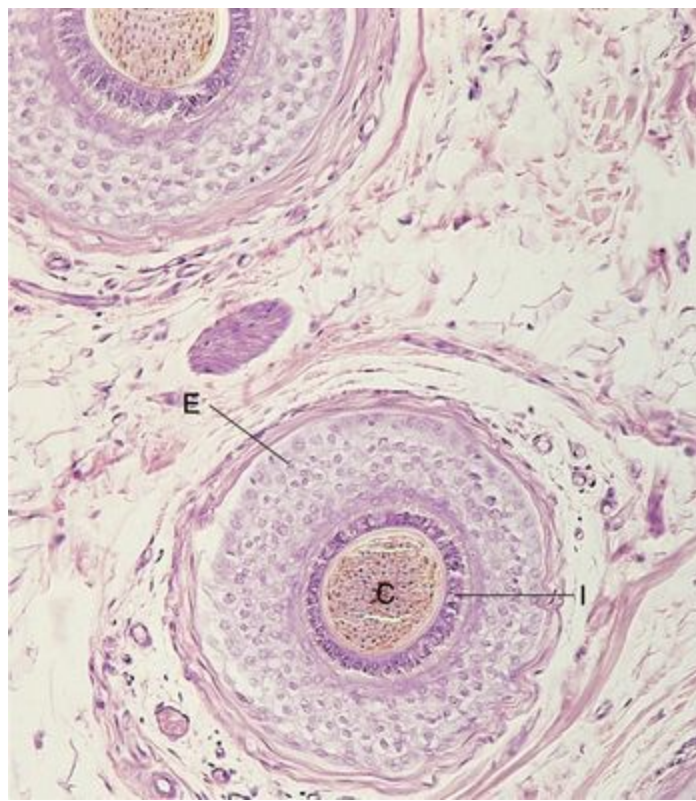


Figura 14-11 Fotomicrografia de folículos pilosos em corte transversal (132×). Observe a bainha folicular externa (E), a bainha folicular interna (I) e o córtex do pêlo (C).

O conjunto de células que compõe a raiz do pêlo é denominado **matriz**. A proliferação destas células da matriz é responsável pelo crescimento do pêlo; desta maneira, elas são homólogas ao estrato basal da epiderme. As camadas externas do epitélio folicular formam a **bainha folicular externa**, a qual é constituída por uma única camada de células no bulbo do pêlo e por várias camadas de células perto da superfície da pele ([Fig. 14-12](#)).

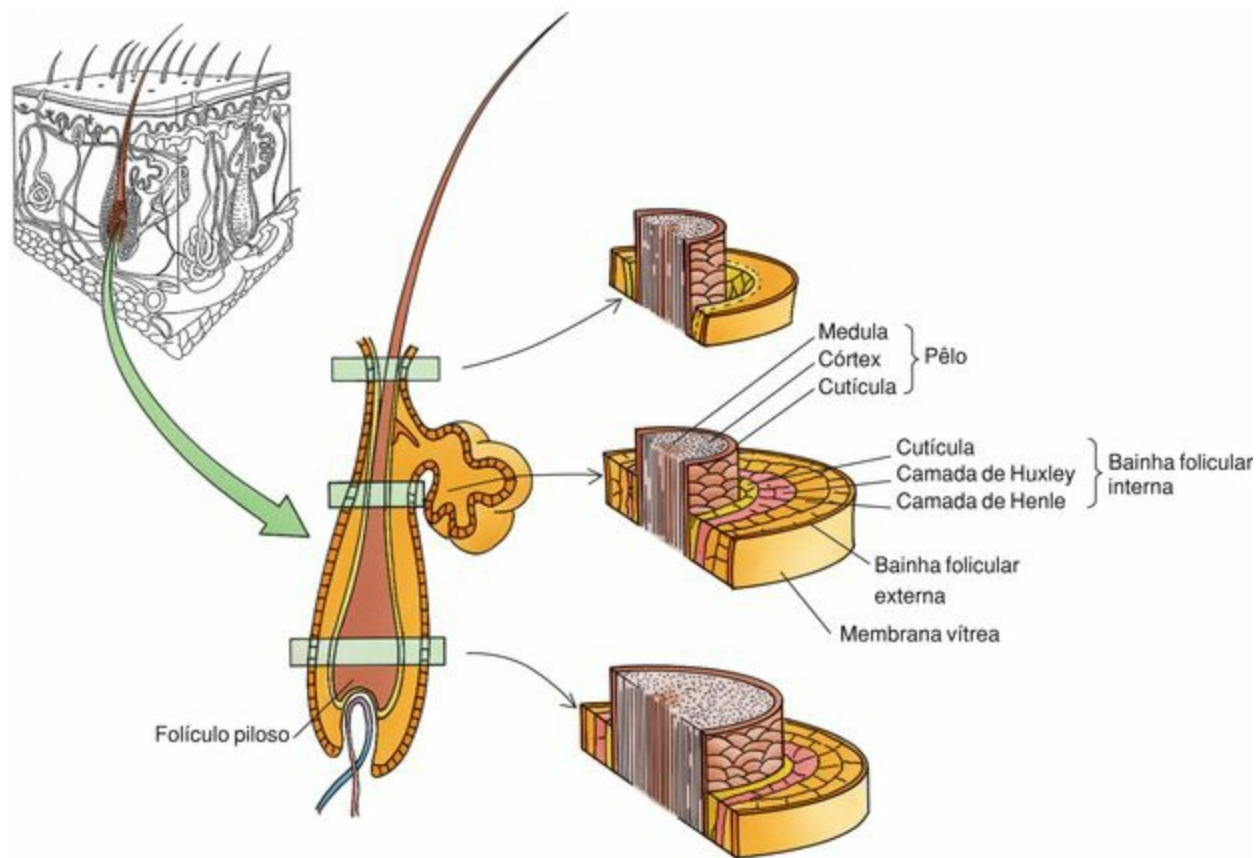


Figura 14-12 O folículo piloso.

A bainha folicular externa envolve várias camadas de células derivadas da epiderme, a **bainha folicular interna**, a qual consiste em três componentes: (1) uma fileira simples externa de células cubóides, a **camada de Henle**, a qual está em contato com a camada mais interna de células da bainha folicular externa; (2) uma a duas camadas de células achatadas que formam a **camada de Huxley**; e (3) a **cutícula da bainha folicular interna**, formada por células que se sobrepõem como escamas e cujas extremidades livres projetam-se para a base do folículo piloso. A bainha folicular interna termina no ponto em que o ducto da glândula sebácea se prende ao folículo piloso (Fig. 14-12).

A haste do pêlo é um filamento longo e delicado que se estende para e através da superfície da epiderme (Fig. 14-13). Ela consiste em três regiões: **medula**, **córtex** e **cutícula do pêlo**. À medida que as células da matriz na raiz do pêlo proliferam e se diferenciam, elas se movem em direção à superfície da pele, terminando por formar a haste do pêlo. As células do centro da matriz estão mais próximas da papila dérmica subjacente e assim são mais influenciadas por esta; as células situadas cada vez mais na periferia em relação ao centro da matriz são progressivamente menos influenciadas pela papila dérmica. As diferentes camadas do folículo que se originam das diferentes células da matriz são as seguintes:

As células *mais centrais* da matriz dão origem a grandes células vacuolizadas que formam o eixo central da haste do pêlo (a **medula**). Esta camada está presente somente em pêlos espessos.

As células da matriz *um pouco mais periféricas* ao centro tornam-se o **córtex** da haste do pêlo.

As células da matriz *ainda mais periféricas* tornam-se a **cutícula** do pêlo.

As células *mais periféricas* da matriz transformam-se nas células da **bainha folicular interna**.



Figura 14-13 Eletromicrografia de varredura do couro cabeludo de macaco que mostra três hastes de pêlos e suas glândulas sebáceas envolvidas por um tecido conjuntivo denso não modelado da derme (235×).

(De Leeson TS, Leeson CR and Paparo AA: *Text/Atlas of Histology*. Philadelphia, WB Saunders, 1998.)

À medida que as células do córtex vão sendo deslocadas para a superfície, elas sintetizam abundantes **filamentos de citoqueratina** e **grânulos de trico-hialina** (semelhante aos grânulos querato-hialina da epiderme). Estes grânulos coalescem, formando uma substância amorfa na qual os filamentos de citoqueratina estão embebidos. Grandes **melanócitos**, com longos prolongamentos dendríticos que transferem **melanossomas** para as células do córtex estão dispersos entre as células da matriz mais próxima da papila dérmica. Os melanossomas permanecem nestas células, dando ao pêlo uma cor que se baseia na quantidade de melanina presente. Com a idade, os melanócitos perdem gradualmente sua capacidade de produzir **tirosinase**, a qual é essencial para a produção da melanina, e o pêlo torna-se cinzento.

Músculos Eretores dos Pêlos

Os músculos eretores dos pêlos são feixes de células musculares lisas que se estendem da metade do folículo piloso para a camada papilar da derme.

Os músculos eretores dos pêlos estão presos, por uma extremidade, à bainha de tecido conjuntivo que envolve os folículos pilosos e, pela outra extremidade, à camada papilar da derme (Fig. 14-1). Estes pequenos feixes de músculo liso se prendem ao folículo piloso acima de sua região intermediária em um ângulo oblíquo. As contrações destes músculos deprimem a pele na região acima de sua fixação e elevam a haste do pêlo, assim como a pele em torno da haste do pêlo, o que deixa a superfície da pele com aspecto “arrepiaado” ou “erizado”. Isto é facilmente observado quando uma pessoa sente frio ou leva um susto repentino.

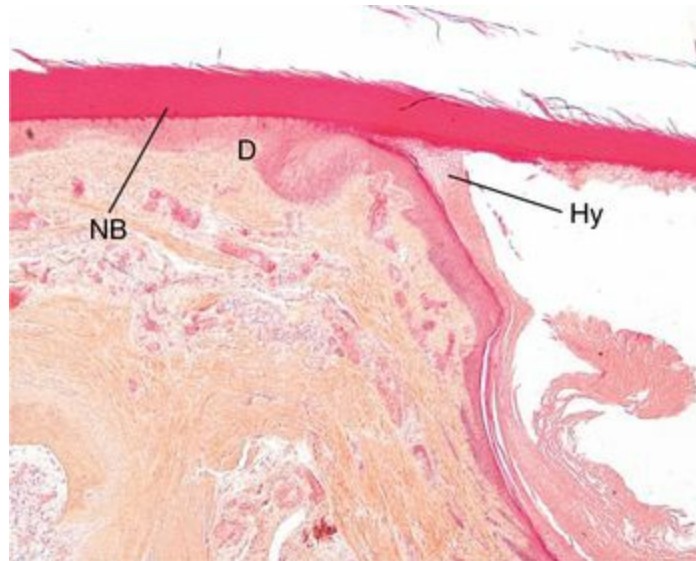


Figura 14-17 Fotomicrografia de um corte longitudinal da unha de um dedo da mão (14×). Observe a derme (D), o hiponíquio (Hy) e o leito ungueal (NB).

Histofisiologia do Pêlo

O pêlo cresce a uma velocidade média de 1 cm/mês, mas o crescimento do pêlo não é contínuo. O ciclo de crescimento dos pêlos é constituído por três fases sucessivas: (1) o período de crescimento, a **fase anagênica**; (2) um breve período de involução, a **fase catagênica**; e (3) a fase final de repouso, a **fase telogênica**, na qual o pêlo mais amadurecido e envelhecido se desprende (cai ou é arrancado). Os pêlos que se desprendem desta maneira são denominados **pêlos telogênicos** (ou **em clava**), pois eles retêm sua raiz em formato abaulado, semelhante a uma clava. Logo depois, um novo pêlo é formado pelo folículo piloso e o ciclo de crescimento do pêlo recomeça.

A duração do ciclo de crescimento dos pêlos varia nas diferentes áreas do corpo. Por exemplo, a duração de um pêlo da axila é, grosso modo, de 4 meses, enquanto os pêlos do couro cabeludo podem permanecer na fase anagênica por até 6 anos e na fase telogênica por 4 meses.

Os folículos pilosos de certas regiões do corpo respondem a hormônios sexuais masculinos. Por isso, na puberdade os homens começam a formar pêlos terminais mais pigmentados no queixo, na face e no lábio superior. Apesar de as mulheres possuírem o mesmo número de folículos pilosos nestas regiões, nelas estes pêlos permanecem do tipo velo, delicados e sem pigmentação. Entretanto, na puberdade, em ambos os sexos, pêlos terminais, grosseiros e fortemente pigmentados começam a se formar nas regiões axilar e púbica.

Os processos de queratinização dos pêlos e da pele, apesar de serem semelhantes de um modo geral, diferem em alguns aspectos. As camadas superficiais de células da epiderme formam o que se considera como **queratina mole**, constituída por filamentos de citoqueratinas embebidos em uma matriz predominantemente de filagrina; as células queratinizadas descamam continuamente. Nos pêlos, ao contrário, a queratinização não somente forma uma **queratina dura**, constituída por filamentos embebidos dentro de uma matriz de trico-hialina, mas as células queratinizadas não descamam; em vez disso, elas se acumulam tornando-se comprimidas e resistentes.

A disposição das células que compõem a cutícula do pêlo e a cutícula da bainha folicular interna faz com que as bordas livres em oposição das células destas duas camadas fiquem interdigitadas, tornando difícil a retirada da haste do pêlo de seu folículo piloso (Fig. 14-14).

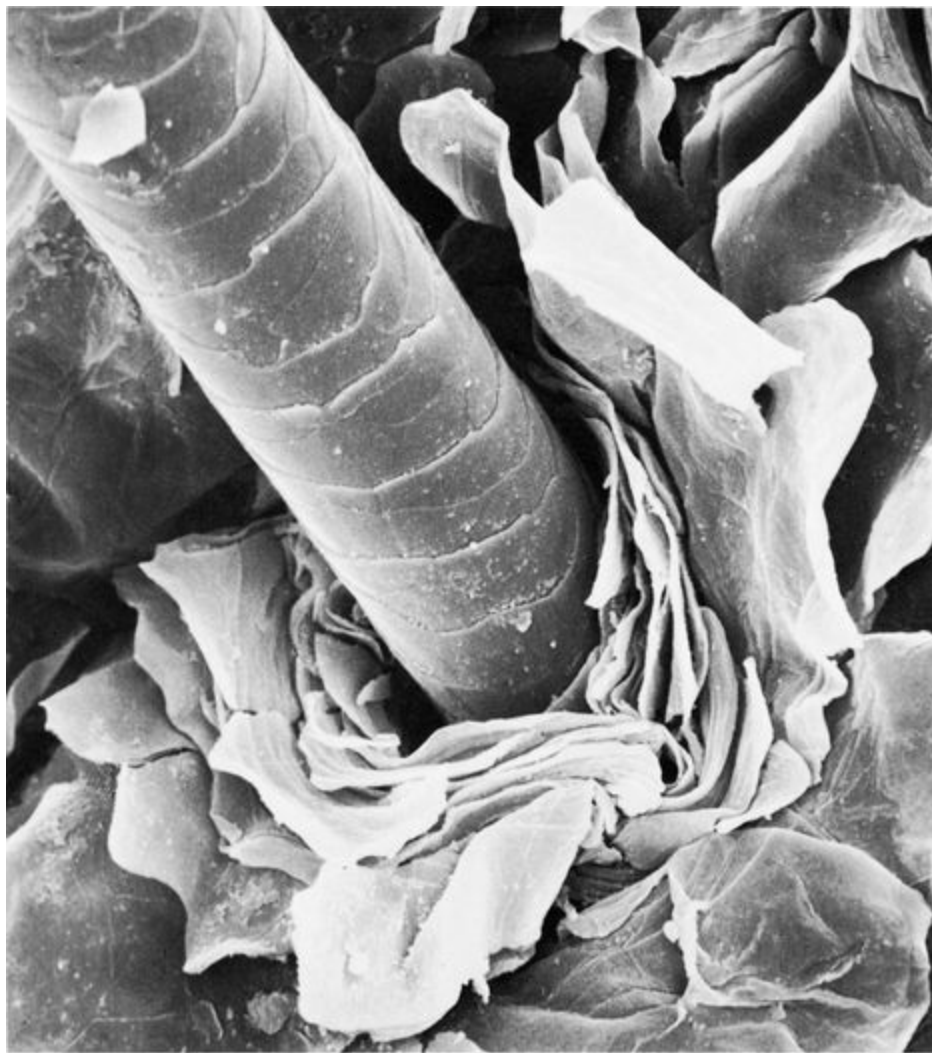


Figura 14-14 Eletromicrografia de varredura de um pêlo do couro cabeludo de macaco (1.115×).

(De Leeson TS, Leeson CR and Paparo AA: Text/Atlas of Histology. Philadelphia, WB Saunders, 1988.)

Unhas

As unhas são formadas por células epiteliais fortemente queratinizadas dispostas em placas de “queratina dura”.

As unhas, situadas na falange distal dos dedos das mãos e dos pés, são formadas por placas de células epiteliais altamente queratinizadas e compactadas, que formam a **placa ungueal**, situada sobre a epiderme, denominada **leito ungueal** (Figs. 14-15 e 14-16). As unhas originam-se de células da **matriz ungueal**, as quais proliferam e tornam-se queratinizadas. A matriz ungueal, uma região da **raiz ungueal**, está localizada abaixo da **prega ungueal proximal**. O estrato córneo da prega ungueal proximal forma o **eponíquio (cutícula)**, que se estende por sobre a extremidade proximal da unha até cerca de 0,5 a 1 mm. Lateralmente, a pele dobra-se para baixo como as **pregas ungueais laterais**, formando os **sulcos ungueais laterais**; a epiderme continua por baixo da placa ungueal como o leito ungueal, e a placa ocupa a posição (e função) do estrato córneo.

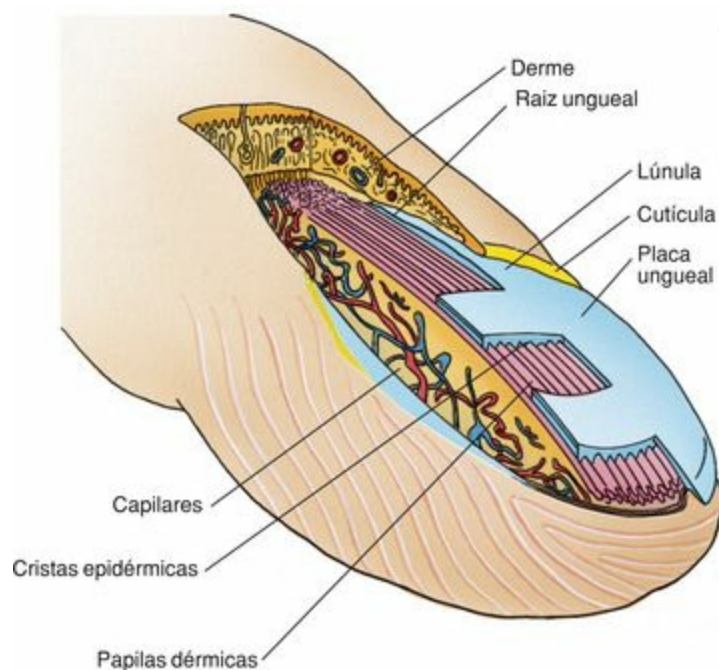


Figura 14-15 Estrutura da unha do dedo polegar.

O crescente branco observado na extremidade proximal da unha é denominado **lúnula**. A extremidade distal da unha não é presa ao leito ungueal, que se torna contínuo com a pele da ponta do dedo (ou do artelho). Perto desta junção há um acúmulo do estrato córneo denominado **hiponíquio**.

As unhas dos dedos das mãos crescem continuamente na velocidade de cerca de 0,5 mm/semana; as unhas dos artelhos crescem um pouco mais lentamente. A translucidez das unhas constitui uma indicação rápida da saúde de uma pessoa; a coloração rosa indica um suprimento sanguíneo bem oxigenado.

Sistema Respiratório

O sistema respiratório, constituído pelos pulmões e por uma sequência de vias aéreas que conduz ao ambiente externo, atua no fornecimento do oxigênio (O_2) e na eliminação do dióxido de carbono (CO_2) das células do corpo. A realização destes objetivos requer o cumprimento dos quatro distintos eventos a seguir, coletivamente conhecidos como respiração:

Movimento do ar para dentro e para fora dos pulmões (**respiração ou ventilação**)

Troca do O_2 no ar inspirado por dióxido de carbono no sangue (**respiração externa**)

Transferência de O_2 para as células e captação de CO_2 das células (**transporte de gases**)

Troca do CO_2 por O_2 nas proximidades das células (**respiração interna**)

Os dois eventos iniciais, ventilação e respiração externa, ocorrem dentro do sistema respiratório, enquanto o transporte de gases é realizado pelo sistema circulatório e a respiração interna ocorre nos tecidos por todo o corpo.

O sistema respiratório é subdividido em dois maiores componentes: a porção condutora e a porção respiratória ([Tabela 15-1](#)). A **porção condutora**, situada dentro e fora dos pulmões, conduz o ar do ambiente externo para os pulmões. A **porção respiratória**, localizada estritamente dentro dos pulmões, realiza a verdadeira troca do oxigênio por dióxido de carbono (respiração externa).

Tabela 15-1 Divisões e Aspectos Característicos do Sistema Respiratório

Região	Suporte	Glândulas	Epitélio	Tipos Celulares	Aspectos Adicionais
Porção Condutora Extrapulmonar					
Vestíbulo nasal	Cartilagem hialina	Glândulas sebáceas e sudoríparas	Estratificado pavimentoso queratinizado	Queratinócitos	Vibrissas
Cavidade nasal: mucosa respiratória	Cartilagem hialina e tecido ósseo	Glândulas seromucosas	Respiratório	Células basais, caliciformes, ciliadas, em escova, serosas e do SNED	Vasos sanguíneos em disposição semelhante a um tecido erétil
Cavidade nasal: mucosa olfatória	Tecido ósseo	Glândulas de Bowman (serosas)	Epitélio olfatório	Células basais, olfatórias e de sustentação	Botões olfatórios nas extremidades dos dendritos das células olfatórias
Nasofaringe	Tecido muscular estriado	Glândulas seromucosas	Respiratório	Células basais, caliciformes, ciliadas, em escova, serosas e do SNED	Tonsila faríngea e abertura das tubas auditivas
Laringe	Cartilagens hialina e elástica	Glândulas mucosas e seromucosas	Epitélios respiratório e estratificado pavimentoso não-queratinizado	Células basais, caliciformes, ciliadas, em escova, serosas e do SNED	Epiglote, cordas vocais (pregas vocais) e pregas vestibulares
Traquéia e brônquios primários	Cartilagem hialina, tecido conjuntivo denso não modelado	Glândulas mucosas e seromucosas	Respiratório	Células basais, caliciformes, ciliadas, em escova, serosas e do SNED	Anéis cartilaginosos em forma de C e músculo liso traqueal na adventícia
Porção Condutora Intrapulmonar					
Brônquios secundários (intrapulmonares)	Cartilagem hialina e músculo liso	Glândulas seromucosas	Respiratório	Células basais, caliciformes, ciliadas, em escova, serosas e do SNED	Placas de cartilagem hialina e duas faixas de músculo liso orientadas de forma helicoidal
Bronquíolos propriamente ditos	Músculo liso	Sem glândulas	Simples cilíndrico a simples cúbico	Células ciliadas e células de Clara (e ocasionais células caliciformes nos bronquíolos maiores)	Menos de 1 mm de diâmetro; supre ar para lóbulos pulmonares; duas faixas de músculo liso orientadas de forma helicoidal
Bronquíolos terminais	Músculo liso	Sem glândulas	Simples cúbico	Muitas células de Clara e algumas células ciliadas	Menos de 0,5 mm de diâmetro; supre ar para ácinos pulmonares; algum músculo liso
Porção Respiratória					
Bronquíolos respiratórios	Algum músculo liso e fibras colágenas	Sem glândulas	Simples cúbico e simples pavimentoso muito delgado	Algumas células cúbicas ciliadas, células de Clara e pneumócitos tipos I e II	Alvéolos nas paredes; os alvéolos têm esfíncteres de músculo liso em suas aberturas

PORÇÃO CONDUTORA DO SISTEMA RESPIRATÓRIO

A porção condutora do sistema respiratório conduz o ar para e da porção respiratória do sistema respiratório.

A porção condutora do sistema respiratório, listada em ordem a partir do exterior para dentro dos pulmões, é composta de cavidade nasal, boca, nasofaringe, faringe, laringe, traquéia, brônquios primários, brônquios secundários (brônquios lobares), brônquios terciários (brônquios segmentares), bronquíolos e bronquíolos terminais. Estas estruturas não somente transportam, mas também filtram, umedecem e aquecem o ar inspirado antes deste alcançar a porção respiratória dos pulmões.

A patência do lúmen das vias aéreas condutoras é mantida por uma combinação de tecido ósseo, cartilagem e elementos fibrosos. À medida que o ar progride ao longo da via aérea durante a inspiração, ele encontra um sistema ramificado de túbulos. Embora o diâmetro luminal de cada túbulo sucessor continue a se estreitar, o diâmetro transversal *total* dos vários ramos aumenta a cada nível de ramificação. Como resultado, a velocidade do fluxo de ar para um determinado volume de ar inalado diminui à medida que o ar progride em direção à porção respiratória.

Cavidade Nasal

A cavidade nasal é dividida em metades direita e esquerda pelo septo nasal, que apresenta cartilagem e tecido ósseo em sua sustentação. Cada metade da cavidade nasal é limitada lateralmente por uma parede óssea e uma asa cartilaginosa do nariz; ela se comunica com o meio externo, anteriormente, através da **narina** e com a nasofaringe por meio da **coana**. Projetando-se a partir da parede óssea lateral encontram-se três delgadas prateleiras ósseas semelhantes a rolos, situadas umas sobre as outras: são as **conchas nasais** superior, média e inferior.

Porção Anterior da Cavidade Nasal

A porção anterior da cavidade nasal, nas imediações das narinas, é dilatada e conhecida como **vestíbulo**. Esta região é revestida por pele delgada e possui **vibrissas** — pêlos curtos e rígidos que impedem a entrada de grandes partículas de poeira para a cavidade nasal. A derme do vestíbulo é rica em numerosas glândulas sebáceas e sudoríparas. A derme está ancorada por numerosos feixes de fibras colágenas ao pericôndrio dos segmentos de cartilagem hialina que formam o esqueleto de suporte das asas do nariz.

Porção Posterior da Cavidade Nasal

Exceto pelo vestíbulo e pela região olfatória, a cavidade nasal é revestida por uma mucosa com um epitélio pseudo-estratificado cilíndrico ciliado, frequentemente chamado de **epitélio respiratório** (veja discussão da **traquéia**, adiante), o qual é bastante bem dotado de células caliciformes nas regiões mais posteriores da cavidade nasal. O tecido conjuntivo subepitelial (**lâmina própria**) é ricamente vascularizado, especialmente na região das conchas nasais e na região anterior do septo nasal, contendo grandes plexos arteriais e seios venosos. A lâmina própria apresenta muitas glândulas seromucosas e abundantes componentes linfóides, incluindo ocasionais nódulos linfóides, mastócitos e plasmócitos. Anticorpos produzidos por plasmócitos (imunoglobulinas IgA, IgE e IgG) protegem a mucosa nasal contra antígenos inalados e contra a invasão de micróbios.

CORRELAÇÕES CLÍNICAS

O sangramento nasal geralmente ocorre na **área de Kiesselbach**, a região ântero-inferior do septo nasal, a qual é o local de anastomoses arteriais que suprem a mucosa nasal. O sangramento pode ser contido por aplicação de pressão na região ou com preenchimento da cavidade nasal com algodão.

Região Olfatória da Cavidade Nasal

A região olfatória compreende a mucosa olfatória, constituída pelo epitélio olfatório e a lâmina própria subjacente que contém as glândulas de Bowman e um rico plexo vascular.

O teto da cavidade nasal, a porção superior do septo nasal, e a concha nasal superior são recobertos por uma mucosa olfatória, a qual apresenta um epitélio olfatório com 60 μm de espessura. A lâmina própria subjacente possui glândulas de Bowman, as quais secretam um fluido seroso, um rico plexo vascular e feixes de fibras nervosas (axônios) procedentes das células olfatórias do **epitélio olfatório**. O epitélio olfatório, que tem tonalidade amarelada na pessoa viva, é composto de três tipos celulares: células olfatórias, células de sustentação e células basais ([Fig. 15-1](#)).

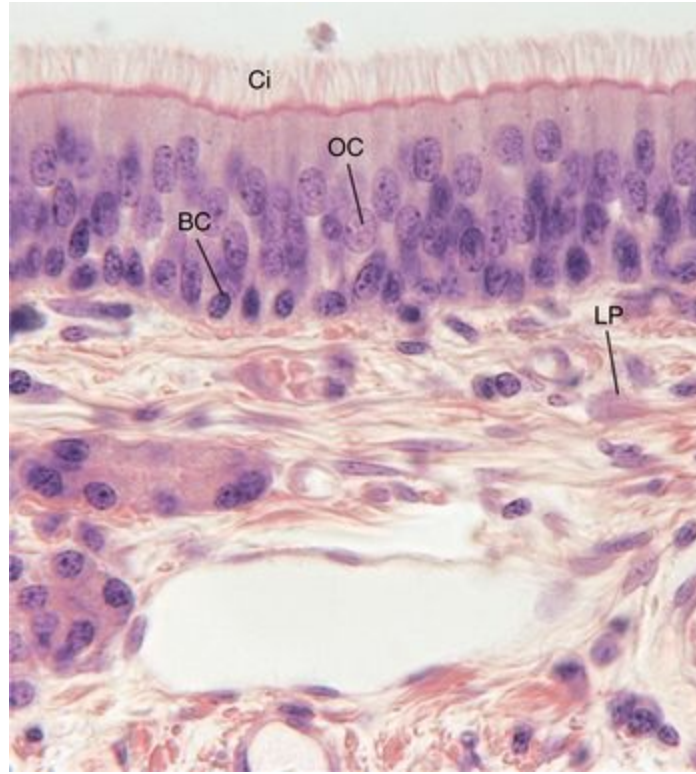


Figura 15-1 Fotomicrografia da mucosa olfatória humana (540 \times). Observe que os cílios olfatórios (Ci) estão bem representados e que no tecido conjuntivo estão presentes as glândulas de Bowman. BC, célula basal; OC, célula olfatória; LP, lâmina própria.

CÉLULAS OLFATÓRIAS

As células olfatórias são neurônios bipolares cuja porção apical, a extremidade distal de seu delicado dendrito, é modificada para formar um bulbo, o **botão olfatório**, que se projeta acima da superfície das células de sustentação (Fig. 15-2 e Fig. 15-3). O núcleo da célula é esférico e está mais próximo da lâmina basal do que do botão olfatório. A maioria das organelas da célula está nas proximidades do núcleo.

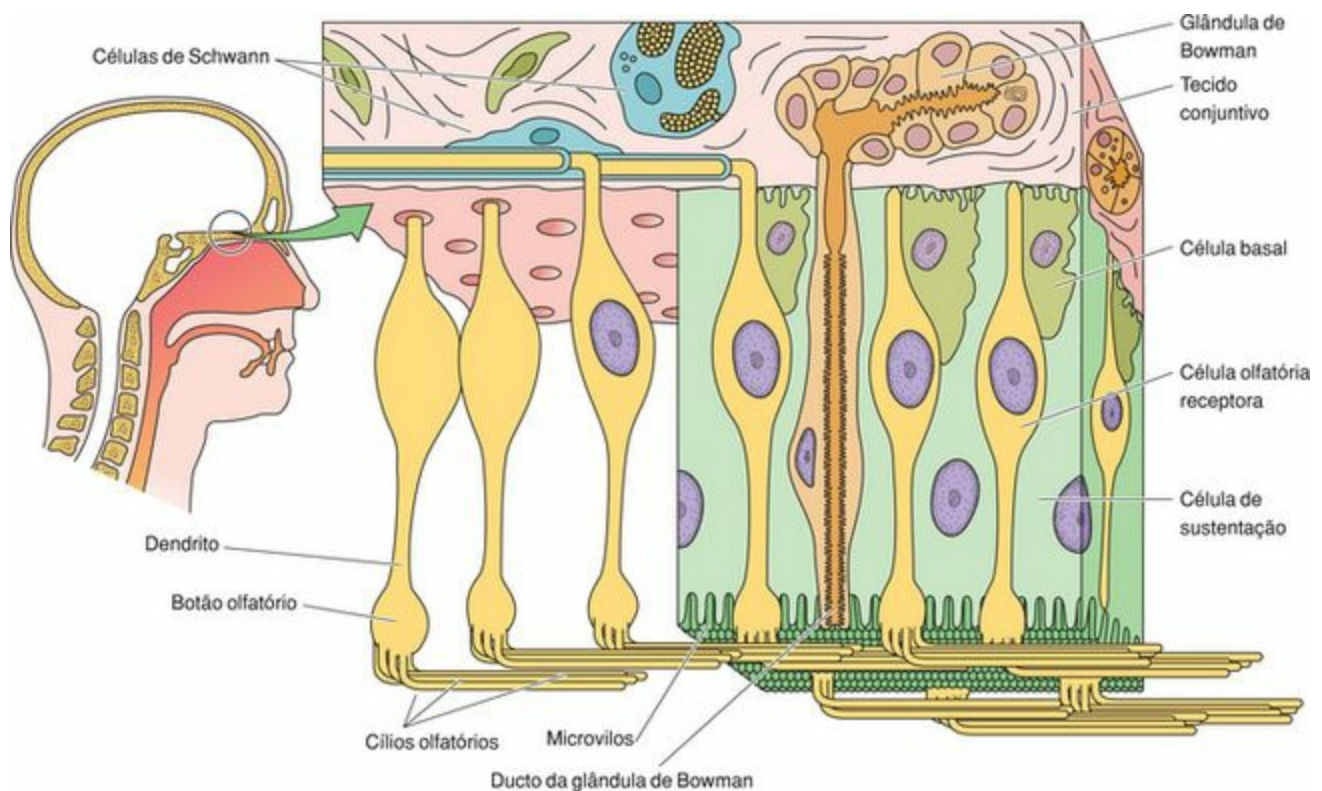


Figura 15-2 O epitélio olfatório, exibindo as células basais, olfatórias e de sustentação (compare com a Fig. 15-1).

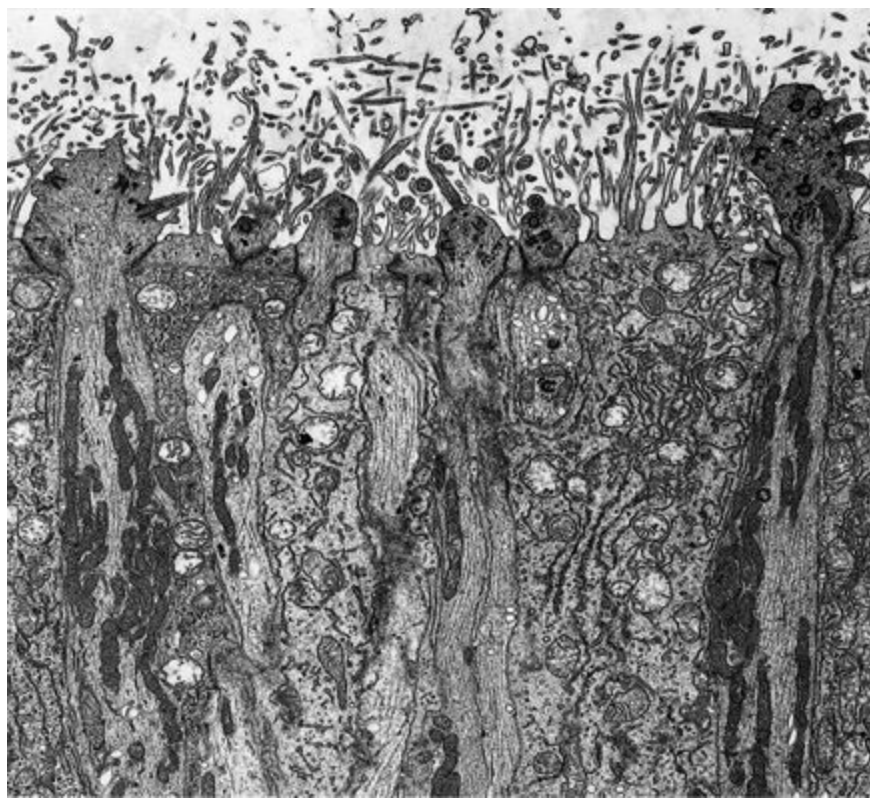


Figura 15-3 Eletromicrografia de transmissão da região apical do epitélio olfatório de rato (8.260×). Note os botões olfatórios e os cílios se projetando a partir deles. (Compare com as [Fig. 15-1](#) e [Fig. 15-2](#).)

(De de Mendoza AS, Kühnel W: Postnatal changes in the ultrastructure of the rat olfactory epithelium: The supranuclear region of supporting cells. Cell Tissue Res 265:193-196, 1991.)

Eletromicrografias de varredura demonstram que seis a oito longos cílios olfatórios imóveis se estendem do botão olfatório e se encontram na superfície livre do epitélio. Eletromicrografias de transmissão destes cílios mostram um padrão incomum de seu axonema, o qual se inicia como um típico anel periférico de nove **duplas** de microtúbulos que circundam dois microtúbulos centrais **simples** (configuração 9 + 2), mas sem a presença dos característicos braços de dineína. O axonema modifica-se distalmente, de modo a ser composto de nove microtúbulos **simples** que circundam os dois microtúbulos centrais, e próximo à extremidade do cílio apenas os dois microtúbulos centrais estão presentes.

A região basal da célula olfatória é seu **axônio**, o qual penetra na lâmina basal e se une a outros axônios semelhantes para formar feixes de fibras nervosas na lâmina própria. Cada axônio, embora amielínico, tem uma bainha composta por células embainhantes (gliais) olfatórias, semelhantes a células de Schwann. As fibras nervosas passam através da placa cribriforme do osso etmóide, no teto da cavidade nasal, para fazer sinapses com neurônios secundários do bulbo olfatório.

CÉLULAS DE SUSTENTAÇÃO E CÉLULAS BASAIS

As **células de sustentação** são células colunares, com 50 a 60 μm de altura, cujas porções apicais têm uma borda estriada composta de microvilos. Seus núcleos ovais se localizam no terço apical da célula, um pouco acima da localização dos núcleos das células olfatórias. O citoplasma apical destas células apresenta grânulos de secreção contendo um pigmento amarelado que confere a cor característica da mucosa olfatória. Eletromicrografias de células de sustentação demonstram que elas formam complexos juncionais com os botões olfatórios das células olfatórias, assim como com células de sustentação contíguas. A morfologia das células de sustentação não é muito notável, embora elas exibam uma proeminente trama terminal com microfilamentos de actina. Acredita-se que estas células tenham um papel importante no suporte físico, na nutrição e no isolamento elétrico para as células olfatórias.

As **células basais** são de dois tipos, horizontais e globosas. As células horizontais são achatadas e se posicionam bem próximas à membrana basal, enquanto as células globosas são pequenas células basófilas com forma piramidal, cujas porções apicais não alcançam a superfície do epitélio. Seus núcleos se localizam centralmente, mas como estas células são curtas, os núcleos ocupam o terço basal do epitélio. As células basais do tipo globosas têm considerável capacidade proliferativa e podem substituir tanto as células de sustentação como as células olfatórias. Em uma pessoa saudável, as células olfatórias vivem por menos de 3 meses e as células de sustentação têm um tempo de vida de menos de 1 ano. As células basais horizontais se replicam para substituir as células basais globosas.

LÂMINA PRÓPRIA

A lâmina própria da mucosa olfatória é composta por um tecido conjuntivo que varia do frouxo ao denso não modelado, ricamente vascularizado, e que se encontra firmemente aderido ao periósteo subjacente. Ela contém numerosos elementos linfóides, assim como um agrupamentos de axônios das células olfatórias, os quais formam feixes ou fascículos de fibras nervosas amielínicas. As **glândulas de Bowman (glândulas olfatórias)**, as quais produzem uma secreção serosa, também estão presentes e são características da mucosa olfatória. Estas glândulas liberam IgA, lactoferrina, lisozima, e a proteína de ligação a odorantes, uma molécula que impede a saída de odorantes da região do epitélio olfatório, aumentando assim a habilidade do indivíduo de detectar odores.

Histofisiologia da Cavidade Nasal

A mucosa nasal filtra, aquece e umidifica o ar inalado, e também é responsável pela detecção de odores.

A mucosa nasal, constantemente umedecida, filtra o ar inalado. Substâncias particuladas, como poeira, são retidas pelo muco produzido pelas células caliciformes do epitélio e pelas glândulas seromucosas da lâmina própria. O fluido seroso, produzido pelas glândulas seromucosas, está situado entre o muco e a membrana plasmática apical das células epiteliais do epitélio respiratório. Como os cílios das células cilíndricas ciliadas não alcançam a camada de muco, seus movimentos são restritos a camada de fluido seroso. À medida que os cílios se movem dentro do fluido aquoso, o muco vai sendo deslocado (“hidroplanado”) ao longo da interface entre os dois fluidos. Substâncias particuladas capturadas no muco são assim direcionadas, pelo movimento ciliar, à faringe, para serem deglutidas ou expectoradas.

Além de ser filtrado, o ar é também aquecido e umidificado ao passar pela mucosa, a qual é mantida aquecida e umidificada pelo seu rico suprimento vascular. O aquecimento do ar inspirado é facilitado pela presença de uma extensa rede de fileiras de vasos arqueados agrupados em uma posição ântero-posterior. Leitos capilares que se originam destes vasos encontram-se imediatamente abaixo do epitélio, e o fluxo de sangue nesta rede vascular é direcionado em sentido pósterio-anterior, oposto ao fluxo de ar; assim, o aquecimento é continuamente transferido ao ar inspirado por um mecanismo de contracorrente.

Antígenos e alérgenos trazidos pelo ar são combatidos por elementos linfóides da lâmina própria. A imunoglobulina secretora (IgA secretora), produzida por plasmócitos, é transportada através do epitélio para a cavidade nasal por células cilíndricas ciliadas e por células acinares das glândulas seromucosas. A IgE, que é também produzida por plasmócitos, liga-se aos receptores de IgE (receptores FcεRI) na membrana plasmática de mastócitos e basófilos. A ligação subsequente de um antígeno ou alérgeno específico à IgE ligada ao receptor causa a liberação de vários mediadores da inflamação por mastócitos e basófilos. Estes, por sua vez, atuam na mucosa nasal, induzindo os sintomas associados a resfriados e à rinite alérgica (febre do feno).

CORRELAÇÕES CLÍNICAS

A mucosa nasal é protegida da desidratação através de um sistema de alternância do fluxo sanguíneo para os seios venosos da lâmina própria situadas por sobre as conchas nasais direita e esquerda da cavidade nasal. Esta região, que é similar a um tecido erétil (corpos de distensão), em um determinado lado se expande quando seus seios venosos tornam-se ingurgitados com sangue, reduzindo o fluxo de ar neste lado. O escoamento de plasma dos seios venosos e as secreções seromucosas das glândulas reidratam assim a mucosa aproximadamente a cada meia hora.

Irritantes químicos e substâncias particuladas são removidas da cavidade nasal pelo reflexo do espirro. A repentina expulsão explosiva do ar geralmente elimina os agentes irritantes da passagem nasal.

O epitélio olfatório é responsável pela percepção de odores, o que também contribui de forma significativa para a discriminação do paladar. O mecanismo de discernimento do odor não é bem conhecido, embora se saiba que a membrana plasmática dos cílios olfatórios de uma célula olfatória tem numerosas cópias de uma específica **molécula receptora para algum tipo de odorante**. Moléculas de uma substância odorífera dissolvidas no líquido seroso se ligam ao seu receptor específico. Quando um número limiar de receptores de odorantes é ocupado, a célula olfatória torna-se estimulada, um potencial de ação é gerado, e a informação é transmitida através de seu axônio para o bulbo olfatório, uma projeção do sistema nervoso central, para processamento. Os axônios das células olfatórias realizam sinapses com dendritos de uma a 30 células mitrais no interior de pequenas regiões esféricas do bulbo olfatório conhecidas como **glomérulos**. Se um nível limiar de impulsos alcança uma célula mitral, ela se torna despolarizada e envia o sinal ao córtex olfatório para subsequente processamento.

Cada glomérulo recebe informações de aproximadamente 2.000 neurônios olfatórios, específicos para a mesma substância odorífera. De modo similar aos antígenos, os quais podem ter muitos epítomos, cada qual se ligando a um anticorpo específico, as substâncias odoríferas possuem várias pequenas regiões, cada qual se ligando especificamente a uma molécula receptora de odorante. Dessa forma, uma determinada substância odorífera pode se ligar a muitas moléculas receptoras de odorantes, ativando um grande número de neurônios olfatórios e fornecendo informação a vários glomérulos. Embora existam somente cerca de 1.000 glomérulos, cada um recebendo informações referentes a uma única molécula receptora de odorante, o córtex olfatório tem a habilidade de distinguir aproximadamente 10.000 aromas diferentes. Isto é possível devido ao reconhecimento da informação que surge a partir de uma determinada combinação de glomérulos com um único aroma. Desta maneira, um glomérulo em particular pode ser ativo no reconhecimento de muitos aromas.

Para garantir que um simples estímulo não produza repetidas respostas, o fluxo contínuo de fluido seroso produzido pelas glândulas de Bowman fornece uma constante lavagem dos cílios olfatórios.

Seios Paranasais

Os ossos etmóide, esfenóide, frontal e maxilar do crânio, possuem grandes espaços revestidos por mucoperiósteo,¹ os seios paranasais (nomeados de acordo com sua localização), os quais se comunicam com a cavidade nasal. A mucosa de cada seio compreende um epitélio respiratório e uma lâmina própria de tecido conjuntivo frouxo vascularizado, fundida ao periósteo. A delgada lâmina própria é semelhante àquela da cavidade nasal, na qual existem glândulas seromucosas e elementos linfóides. O epitélio respiratório de revestimento dos seios paranasais, semelhante ao da cavidade nasal, apresenta numerosas células cilíndricas ciliadas, cujos cílios movimentam a camada de muco em direção à cavidade nasal.

Nasofaringe

A faringe se inicia nas coanas e se estende até a abertura da laringe. Esta cavidade contínua é subdividida em três regiões: (1) a nasofaringe, em posição superior, (2) a orofaringe, em posição intermediária, e (3) a laringofaringe, em posição inferior. A nasofaringe é revestida por uma mucosa com um epitélio respiratório, enquanto a orofaringe e a laringofaringe apresentam uma mucosa revestida por um epitélio estratificado pavimentoso não-queratinizado. A lâmina própria é composta por um tecido conjuntivo vascularizado que varia do frouxo ao denso, com glândulas seromucosas e elementos linfóides. Ela se encontra fundida com o epimísio dos músculos esqueléticos da faringe. Na lâmina própria da porção posterior da nasofaringe se encontra a **tonsila faríngea**, uma coleção de tecido linfóide não-encapsulado que foi descrita no [Capítulo 12](#).

Laringe

A laringe, ou caixa de voz, é responsável pela fonação e por prevenir a entrada de alimentos e fluidos no sistema respiratório.

A laringe, situada entre a faringe e a traquéia, é um curto tubo cilíndrico e rígido, com 4 cm de comprimento e aproximadamente 4 cm de diâmetro. Ela é responsável pela fonação e pela prevenção da entrada de sólidos ou líquidos no sistema respiratório durante a deglutição. A parede da laringe é reforçada por várias peças de cartilagem hialina (as cartilagens tireóide e cricóide, ímpares, e a porção inferior do par de cartilagens aritenóides) e de cartilagem elástica (a epiglote, ímpar, e os pares de cartilagens corniculadas, cuneiformes e a porção superior das aritenóides). Estas cartilagens são conectadas umas às outras por ligamentos, e seus movimentos são controlados por **músculos esqueléticos intrínsecos e extrínsecos**.

As cartilagens tireóide e cricóide formam o suporte cilíndrico para a laringe, enquanto a epiglote fornece uma cobertura por sobre o **ádito** da laringe (abertura). Durante a respiração, a epiglote está na posição vertical, permitindo o fluxo de ar. Entretanto, durante a deglutição dos alimentos, fluidos ou saliva, ela é posicionada horizontalmente, fechando o ádito da laringe; ainda normalmente, mesmo na ausência de uma epiglote, o material deglutido se desvia da abertura da laringe. As cartilagens aritenóides e corniculadas estão ocasionalmente fundidas uma à outra, e a maioria dos músculos intrínsecos da laringe movimenta as duas aritenóides uma em relação à outra e em relação à cartilagem cricóide.

O lúmen da laringe é caracterizado por dois pares de pregas da mucosa, semelhantes a prateleiras, as pregas vestibulares, superiores, e as cordas vocais, inferiores. As **pregas vestibulares** (ou falsas cordas vocais) são imóveis. Sua lâmina própria, composta por tecido conjuntivo frouxo, possui glândulas seromucosas, células adiposas e elementos linfóides. A borda livre de cada **prega vocal** (ou corda vocal verdadeira) é reforçada por uma faixa de tecido conjuntivo denso elástico, o **ligamento vocal**. Os músculos vocais, fixados ao ligamento vocal, auxiliam os outros músculos intrínsecos da laringe alterando a tensão das pregas vocais. Estes músculos também regulam a largura do espaço entre as pregas vocais (a **rima da glote**), permitindo assim uma regulação precisa das vibrações pelas bordas livres através do ar exalado.

Durante a respiração silenciosa, as pregas vocais são parcialmente *abduzidas* (separadas), e durante a inspiração forçada, elas são completamente abduzidas. Entretanto, durante a fonação, as pregas vocais são fortemente *aduzidas* (unidas), formando um estreito intervalo entre elas. O movimento do ar de encontro às bordas fortemente aduzidas das pregas vocais produz e modula o som (mas não a fala, a qual é formada por movimentos da faringe, palato mole, língua e lábios). Quanto maior for o relaxamento das pregas vocais, mais grave é a **intensidade** do som. Como a laringe de um homem adulto é maior que a laringe de uma mulher, os homens tendem a ter a voz mais grave que as mulheres.

A laringe apresenta uma mucosa revestida, em sua maior parte, por um **epitélio pseudo-estratificado cilíndrico ciliado**, com exceção da superfície superior da epiglote e das pregas vocais,

as quais são revestidas por um epitélio pavimentoso não-queratinizado. Os cílios da laringe se movimentam em direção à faringe, transportando muco e substâncias particuladas capturadas em direção à boca, a fim de serem expectoradas ou deglutidas.

CORRELAÇÕES CLÍNICAS

A **laringite** (inflamação dos tecidos da laringe, inclusive das pregas vocais) impede a vibração livre das pregas vocais. Pessoas com laringite emitem um som rouco ou somente um sussurro.

A presença de irritantes químicos de substâncias particuladas nas vias aéreas superiores, incluindo a traquéia ou brônquios, estimula o **reflexo da tosse**, produzindo um fluxo de ar explosivo na tentativa de remover o agente irritante. O reflexo da tosse começa com a inalação de um grande volume de ar e o fechamento da epiglote e da glote (abdução das pregas vocais), seguido por uma poderosa contração dos músculos responsáveis pela expiração forçada (músculos intercostais e abdominais). A abertura repentina da epiglote e da glote gera um fluxo de ar cuja velocidade pode ultrapassar 160 quilômetros por hora, removendo o agente irritante com grande força.

Traquéia

A traquéia possui três camadas: mucosa, submucosa e adventícia. Anéis cartilagosos em forma de C se localizam na adventícia.

A traquéia é um tubo, com 12 cm de comprimento e 2 cm de diâmetro, que se inicia na cartilagem cricóide da laringe e termina com a sua bifurcação para formar os brônquios primários. A parede da traquéia é reforçada por 10 a 12 anéis de cartilagem hialina em forma de ferradura (**ou em anéis em forma de C**). As extremidades abertas destes anéis cartilagosos se encontram voltadas para a face posterior da traquéia e são unidas por músculo liso, o músculo traqueal. Devido a este arranjo dos anéis em forma de C, a traquéia exibe um contorno arredondado em sua face anterior e um achatamento em sua face posterior. O pericôndrio de cada anel cartilaginoso é ligado ao pericôndrio dos anéis suprajacente e subjacente por um tecido conjuntivo fibroelástico, o qual fornece flexibilidade à traquéia e permite seu alongamento durante a inspiração. A contração do músculo traqueal diminui o diâmetro da luz traqueal, resultando em um fluxo mais rápido de ar, o que auxilia no desalojamento de partículas estranhas, muco ou irritantes químicos da laringe através da tosse.

A traquéia possui três camadas: mucosa, submucosa e adventícia (Fig. 15-4).

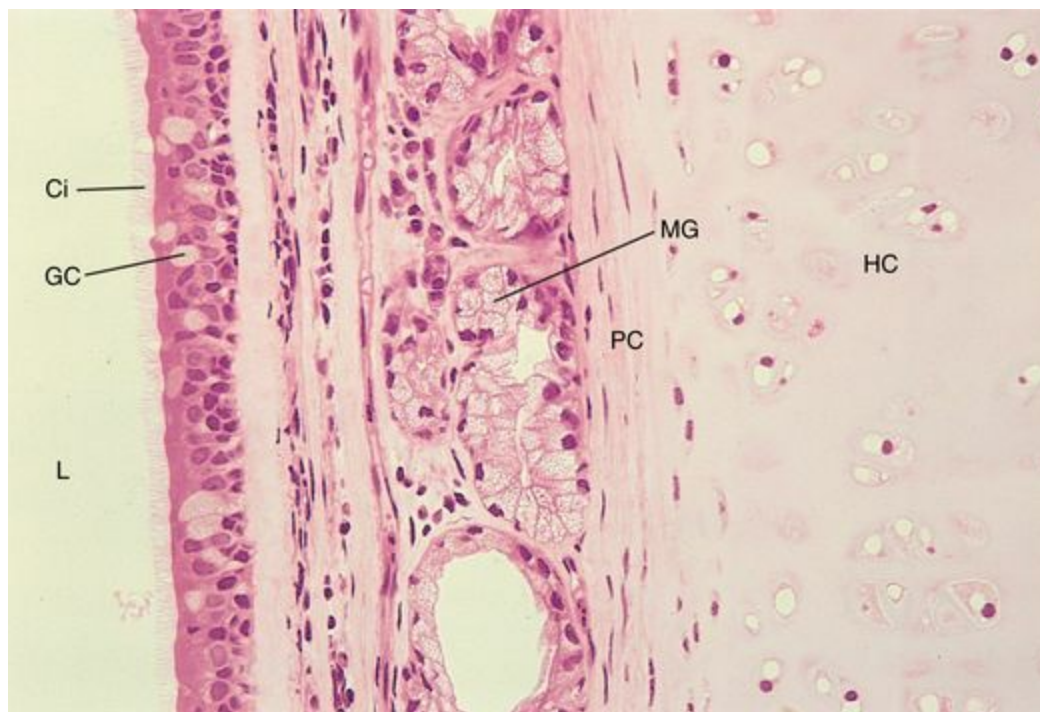


Figura 15-4 Fotomicrografia da traquéia de macaco (270×). Existem numerosos cílios (Ci), bem como células caliciformes (GC) no epitélio respiratório. Observe também as glândulas mucosas (MG) no tecido conjuntivo epitelial e a peça de cartilagem hialina, a qual se apresenta em forma de C (HC) na adventícia. L (Lúmen), PC (Pericôndrio)

Mucosa

A camada mucosa da traquéia é composta por um epitélio pseudo-estratificado cilíndrico ciliado (epitélio respiratório), tecido conjuntivo frouxo subepitelial (lâmina própria), e um feixe relativamente espesso de fibras elásticas separando a mucosa da submucosa.

Epitélio Respiratório

O epitélio respiratório é um epitélio pseudo-estratificado cilíndrico ciliado composto por seis tipos celulares; células caliciformes, células cilíndricas ciliadas e células basais compreendem 90% da população de células.

O epitélio respiratório, um epitélio pseudo-estratificado cilíndrico ciliado, é separado da lâmina própria por uma espessa membrana basal. O epitélio é composto por seis tipos celulares: células caliciformes, células cilíndricas ciliadas, células basais, células em escova, células serosas e células do sistema neuroendócrino difuso (SNED). Todas estas células estão em contato com a membrana basal, mas nem todas alcançam o lúmen (Fig. 15-5).

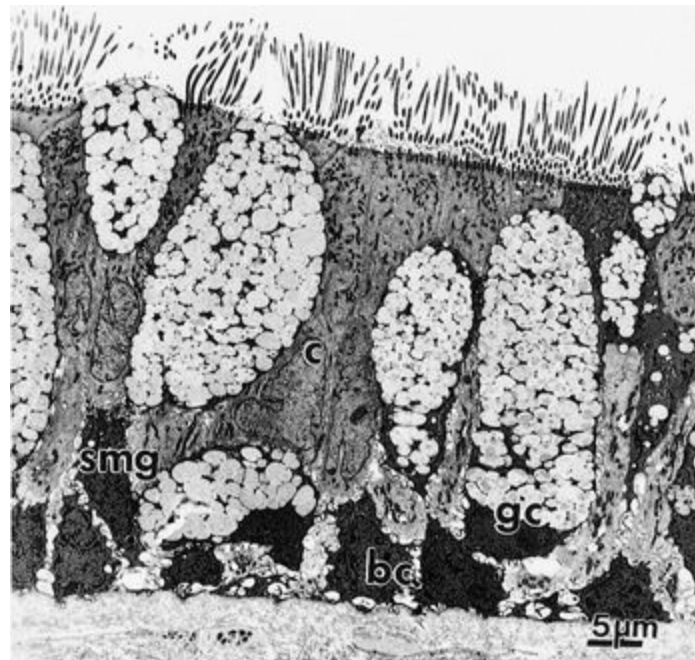


Figura 15-5 Eletromicrografia de transmissão do epitélio respiratório localizado na região anterior do septo nasal de um macaco. Note a presença de células caliciformes (gc), células ciliadas (c), células basais (bc) e células de pequenos grânulos mucosos (smg).

(De Harkema JR, Plopper CG, Hyde DM, et al: Nonolfactory surface epithelium of the nasal cavity of the bonnet monkey: A morphologic and morphometric study of the transitional and respiratory epithelium. Am J Anat 180:266-279, 1987.)

As **células caliciformes** constituem quase 30% do total da população de células do epitélio respiratório. Elas produzem mucinogênio, que se torna hidratado e é conhecido como **mucina** quando liberado em um ambiente aquoso. Como as células presentes no revestimento intestinal, as células caliciformes no epitélio respiratório têm um estreito **pedículo**, localizado na região basal, e uma **teca** (porção apical do citoplasma) alargada, contendo grânulos de secreção. Eletromicrografias

demonstram que o núcleo e a maioria das organelas se localizam no pedículo. Esta região tem uma rica rede de retículo endoplasmático granular (REG), um complexo de Golgi bem desenvolvido, numerosas mitocôndrias e abundantes ribossomas. A teca é preenchida com numerosos grânulos de secreção de tamanhos variados contendo mucinogênio. A membrana plasmática apical tem poucos e curtos microvilos ([Fig. 15-5](#)).

As **células cilíndricas ciliadas** constituem aproximadamente 30% do total da população de células. Estas células delgadas e altas têm núcleos localizados no citoplasma basal e possuem cílios e microvilos em sua membrana plasmática apical ([Fig. 15-6](#)). O citoplasma imediatamente abaixo destas estruturas é rico em mitocôndrias e apresenta um complexo de Golgi. O restante do citoplasma tem algum REG e poucos ribossomas. Estas células movimentam o muco e o material particulado a ele aderido, através da ação ciliar, em direção à nasofaringe para eliminação.

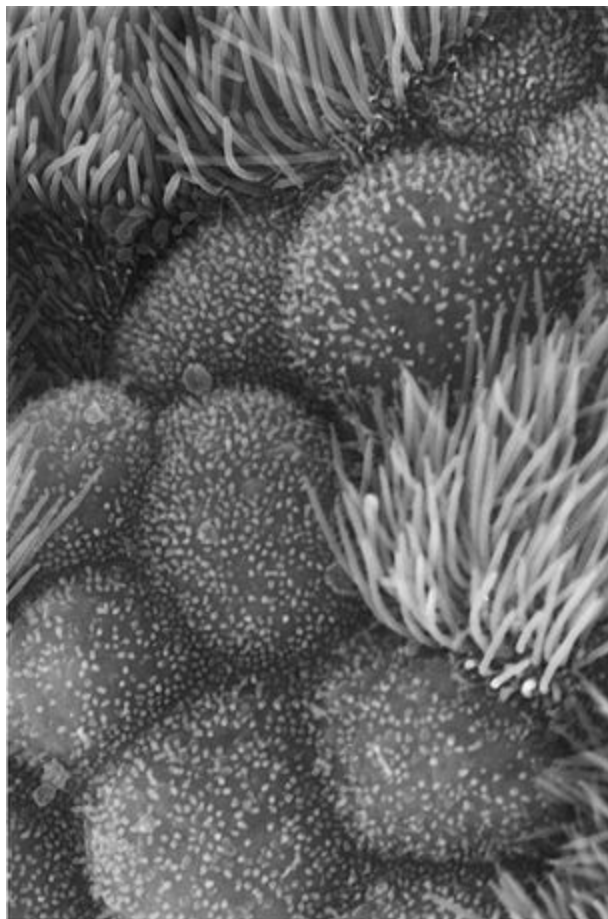


Figura 15-6 Eletromicrografia de varredura da traquéia fetal humana exibindo células ciliadas e não-ciliadas (5.500×).

(De Montgomery PQ, Stafford ND, Stolinski C: Ultrastructure of the human fetal trachea: A morphologic study of the luminal and glandular epithelia at the mid-trimester. J Am Anat 173:43-59, 1990.)

As curtas **células basais** constituem quase 30% do total da população de células. Elas estão localizadas próximas à membrana basal, porém suas superfícies apicais não alcançam o lúmen ([Fig. 15-5](#)). Estas células relativamente indiferenciadas são consideradas como células-tronco que proliferam e substituem células caliciformes, células cilíndricas ciliadas e células em escova que

porventura estejam mortas.

As **células em escova** (células mucosas de pequenos grânulos) constituem aproximadamente 3% do total da população de células. Elas são estreitas células cilíndricas com altos microvilos. Sua função é desconhecida, mas elas têm sido associadas a terminações nervosas; deste modo, alguns investigadores sugerem que elas possam ter uma função sensorial. Outros investigadores acreditam que as células em escova sejam simplesmente células caliciformes que liberaram o mucinogênio de seus grânulos.

As **células serosas**, que constituem cerca de 3% do total da população de células do epitélio respiratório, são células colunares. Elas têm microvilos na superfície apical e grânulos no citoplasma apical contendo um produto de secreção elétron-denso, um fluido seroso de composição desconhecida.

As **células do SNED**, também conhecidas como células de pequenos grânulos ou células de Kulchitsky, constituem aproximadamente 3% a 4% do total da população de células. Muitas destas células possuem longos prolongamentos delicados que se estendem para o lúmen, e acredita-se que elas tenham a capacidade de monitorar os níveis de oxigênio e de dióxido de carbono no lúmen das vias aéreas. Estas células estão intimamente associadas a terminações nervosas sensoriais livres com as quais elas fazem contato sináptico, e juntamente com estas fibras nervosas estas células são referidas como **corpúsculos neuroepiteliais pulmonares**. As células do SNED possuem numerosos grânulos em seu citoplasma basal, os quais contêm agentes farmacológicos como aminas, peptídeos, acetilcolina e trifosfato de adenosina. Sob condições de hipóxia, estes agentes são liberados não somente nas fendas sinápticas, mas também em meio ao tecido conjuntivo da lâmina própria, onde eles atuam como hormônios parácrinos ou podem alcançar o suprimento vascular para agir como hormônios. Conseqüentemente, tem sido sugerido que estes corpúsculos neuroepiteliais pulmonares possam exercer efeitos locais para aliviar condições hipóxicas localizadas através da regulação da perfusão e ventilação em suas proximidades ou que eles possam ter efeito generalizado através de fibras nervosas eferentes que repassam informações sobre condições hipóxicas aos **centros reguladores da respiração**, localizados no bulbo (ou medula oblonga).

Lâmina Própria e Fibras Elásticas

A lâmina própria da traquéia é composta por um tecido conjuntivo fibroelástico frouxo. Ela contém elementos linfóides (p. ex., nódulos linfóides e tecido linfóide difuso, além de linfócitos e neutrófilos) bem como glândulas mucosas e seromucosas, cujos ductos se abrem na superfície epitelial. Uma densa camada de fibras elásticas, que formam uma espécie de lâmina elástica, separa a lâmina própria da submucosa subjacente.

Submucosa

A submucosa da traquéia é composta por um tecido conjuntivo denso fibroelástico contendo numerosas glândulas mucosas e seromucosas. Os pequenos ductos destas glândulas atravessam a lâmina elástica e a lâmina própria para se abrirem na superfície epitelial. Elementos linfóides

também estão presentes na submucosa. Além disso, esta região possui um rico suprimento sanguíneo e linfático, cujos ramos menores alcançam a lâmina própria.

Adventícia

A adventícia da traquéia é composta por um tecido conjuntivo frouxo fibroelástico (Fig. 15-4). A característica mais proeminente da adventícia é representada pelos anéis cartilagosos em forma de C com tecido conjuntivo fibroso interposto. A adventícia também é responsável por ancorar a traquéia às estruturas adjacentes (*i. e.*, ao esôfago e aos tecidos conjuntivos do pescoço).

CORRELAÇÕES CLÍNICAS

O epitélio respiratório de pessoas expostas cronicamente a irritantes, como fumaça de cigarro e pó de carvão, sofre alterações reversíveis conhecidas como **metaplasia**, associadas a um aumento no número de células caliciformes em relação às células ciliadas. O aumento no número de células caliciformes produz uma espessa camada de muco para remover os irritantes, mas o número de cílios reduzidos retarda a eliminação, resultando em congestão. Além disso, as glândulas seromucosas da lâmina própria e da submucosa aumentam de tamanho, produzindo uma secreção mais copiosa. Poucos meses após a eliminação dos poluentes, a proporção entre as populações celulares volta ao normal (1:1) e as glândulas seromucosas retornam ao seu tamanho anterior.

Árvore Bronquial

A árvore bronquial tem início na bifurcação da traquéia, à medida que os brônquios primários direito e esquerdo se *arborizam*, formando ramificações que gradualmente diminuem em tamanho. A árvore brônquica é formada por vias aéreas localizadas fora dos pulmões (brônquios primários, brônquios extrapulmonares) e vias aéreas localizadas dentro dos pulmões: brônquios intrapulmonares (secundários e terciários), bronquíolos propriamente ditos, bronquíolos terminais e bronquíolos respiratórios ([Fig. 15-7](#)). A árvore bronquial se divide 15 a 20 vezes antes de atingir o nível dos bronquíolos terminais. À medida que as vias aéreas diminuem progressivamente de tamanho, várias modificações são observadas, incluindo uma *diminuição* na quantidade de cartilagem, no número de glândulas e de células caliciformes, e na altura das células epiteliais, além de um *aumento* na quantidade de músculo liso e de componentes do sistema elástico (em relação à espessura da parede).

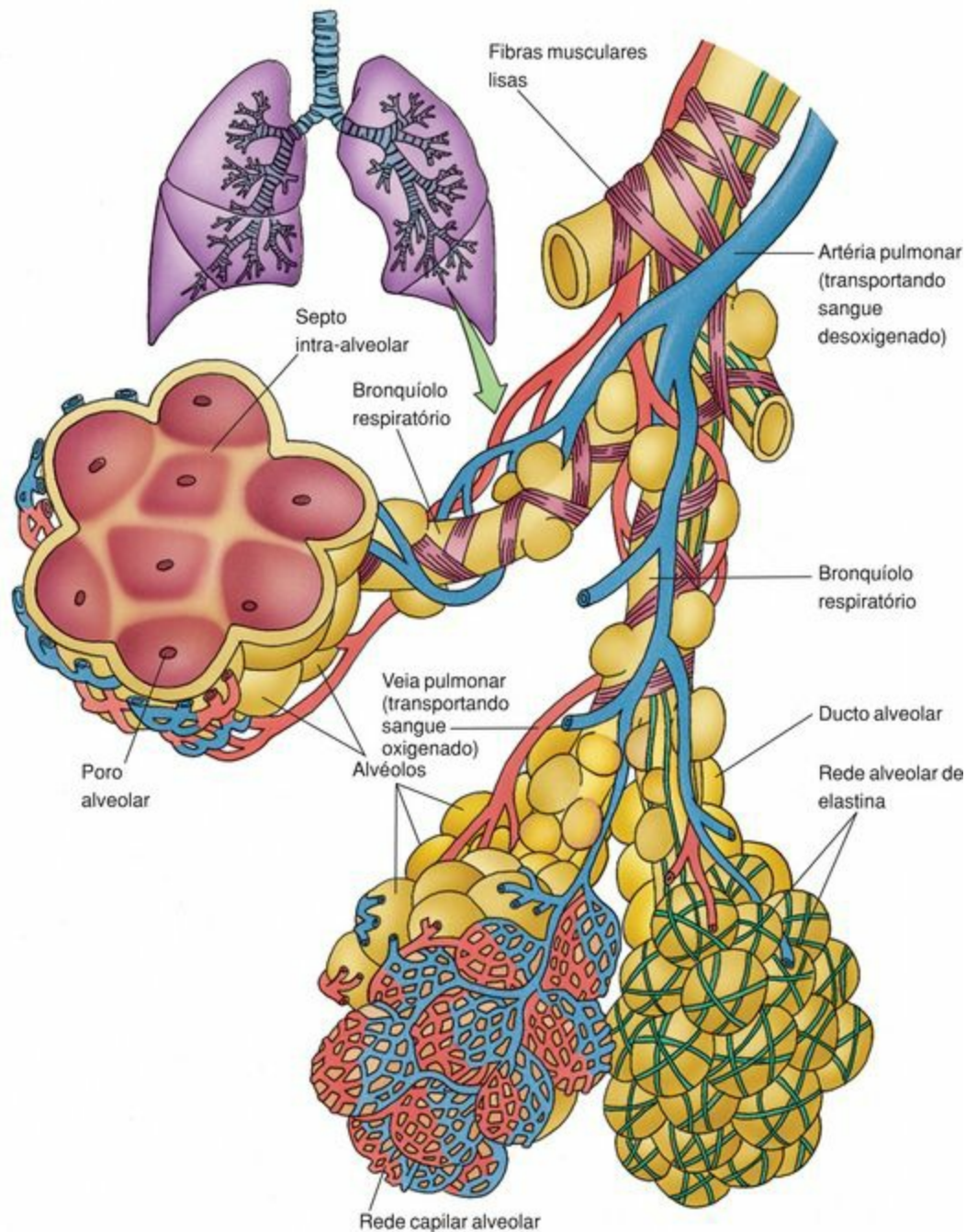


Figura 15-7 O sistema respiratório, mostrando bronquíolos, bronquíolos terminais, bronquíolos respiratórios, ductos alveolares, poros alveolares e alvéolos.

Brônquios Primários (Brônquios Extrapulmonares)

A estrutura dos brônquios primários é idêntica à da traquéia, exceto pelo fato de que os brônquios primários têm diâmetro menor e paredes mais delgadas. Cada brônquio primário penetra na raiz do pulmão, acompanhado pelas artérias pulmonares, veias e vasos linfáticos. O brônquio direito é mais verticalizado que o brônquio esquerdo. O brônquio direito origina três ramificações em direção aos três lobos do pulmão direito, e o brônquio esquerdo se bifurca, enviando ramificações para os dois lobos do pulmão esquerdo. Estas ramificações, em seguida, entram no parênquima pulmonar como brônquios intrapulmonares.

Brônquios Secundários e Terciários (Intrapulmonares)

Cada brônquio secundário supre um lobo do pulmão; os brônquios terciários suprem os segmentos broncopulmonares.

Cada brônquio intrapulmonar corresponde à via aérea para um lobo do pulmão. Estas vias aéreas são similares aos brônquios primários, com algumas diferenças. Os anéis cartilaginosos em forma de C são substituídos por placas irregulares de cartilagem hialina que envolvem completamente os lumens dos brônquios intrapulmonares; desta forma, estas vias aéreas não possuem uma região achatada, mas são totalmente arredondadas. O músculo liso está localizado na interface da lâmina própria fibroelástica com a submucosa como duas camadas espiraladas em direções opostas. Fibras elásticas, as quais se irradiam da adventícia, se conectam a outras fibras elásticas também da adventícia de outras partes da árvore bronquial.

Como nos brônquios primários e na traquéia, glândulas seromucosas e elementos linfóides estão presentes na lâmina própria e na submucosa dos brônquios intrapulmonares. Ductos destas glândulas liberam seus produtos de secreção na superfície do epitélio pseudo-estratificado cilíndrico ciliado que reveste o lúmen do brônquio. Nódulos linfóides são particularmente evidentes onde estas vias aéreas se ramificam para formar brônquios intrapulmonares cada vez menores. Os menores brônquios intrapulmonares têm paredes delgadas, quantidades diminuídas de cartilagem hialina, e epitélio de revestimento mais baixo.

Os brônquios secundários, os quais são ramos diretos dos brônquios primários que seguem para os lobos do pulmão, são também conhecidos como **brônquios lobares**. O pulmão esquerdo tem dois lobos e, desta forma, tem dois brônquios secundários; o pulmão direito tem três lobos e, assim, tem três brônquios secundários.

À medida que os brônquios secundários entram nos lobos do pulmão, eles se subdividem em ramos menores, caracterizados como brônquios terciários (ou segmentares). Cada brônquio terciário se arboriza, mas supre uma determinada área do pulmão conhecida como **segmento broncopulmonar**. Cada pulmão tem 10 segmentos broncopulmonares que são completamente separados um do outro por tecido conjuntivo e são clinicamente importantes durante procedimentos cirúrgicos envolvendo os pulmões.

Conforme as ramificações arborizadas dos brônquios intrapulmonares diminuem de diâmetro, elas finalmente originam os bronquíolos.

Bronquíolos

Os bronquíolos não possuem cartilagem em suas paredes, têm menos de 1 mm de diâmetro, e apresentam células de Clara em seu revestimento epitelial.

Cada bronquíolo propriamente dito (ou **bronquíolo primário**) supre de ar um lóbulo pulmonar. Os bronquíolos são considerados a 10^a a 15^a geração de ramificação dicotômica da árvore bronquial. Seu diâmetro é geralmente descrito como menor que 1 mm, apesar deste valor variar de 0,3 mm a 5 mm entre os autores. Esta diferença em relação ao diâmetro dos bronquíolos pode levar a uma confusão na descrição de suas estruturas (mas não deve ser considerado como um motivo de

complicação para a vida do estudante).

O revestimento epitelial dos bronquíolos varia do epitélio simples cilíndrico ciliado, com ocasionais células caliciformes nos bronquíolos maiores, ao epitélio simples cúbico (com muitas células ciliadas), com ocasionais células de Clara e sem a presença de células caliciformes nos bronquíolos menores.

As **células de Clara** são células cilíndricas cujo ápice em forma de cúpula apresenta curtos microvilos abaulados (Fig. 15-8). Seu citoplasma apical contém numerosos grânulos de secreção contendo glicoproteínas produzidas pelo seu abundante REG. Acredita-se que as células de Clara protejam o epitélio bronquiolar revestindo-o com seu produto de secreção. Adicionalmente, estas células degradam toxinas no ar inalado através de enzimas da família citocromo P-450 no retículo endoplasmático liso. Alguns investigadores sugerem que as células de Clara produzem um material semelhante ao surfactante que reduz a tensão superficial e facilita a manutenção da patência do lúmen dos bronquíolos. Além disso, as células de Clara se dividem para regenerar o epitélio bronquiolar.



Figura 15-8 Eletromicrografia de varredura das células de Clara e células cúbicas ciliadas localizadas em um bronquíolo terminal de rato (1.817×).

(De Peao MND, Aguas AP, De Sa CM, Grande NR: Anatomy of Clara cell secretion: Surface changes observed by scanning electron microscopy. J Anat 183:377-388, 1993.)

A lâmina própria dos bronquíolos não tem glândulas; ela é circundada por uma trama frouxa de camadas de músculo liso orientadas de forma helicoidal (Fig. 15-9). As paredes dos bronquíolos e suas ramificações não têm cartilagem. Fibras elásticas se irradiam do tecido conjuntivo fibroelástico que circunda as camadas da musculatura lisa dos bronquíolos. Estas fibras elásticas se conectam a fibras elásticas provenientes de outros ramos da árvore bronquial. Durante a inalação, conforme o pulmão se expande em volume, as fibras elásticas exercem tensão sobre as paredes dos bronquíolos; através do tracionamento uniforme em todas as direções, as fibras elásticas ajudam a manter a

patência do lúmen dos bronquíolos.

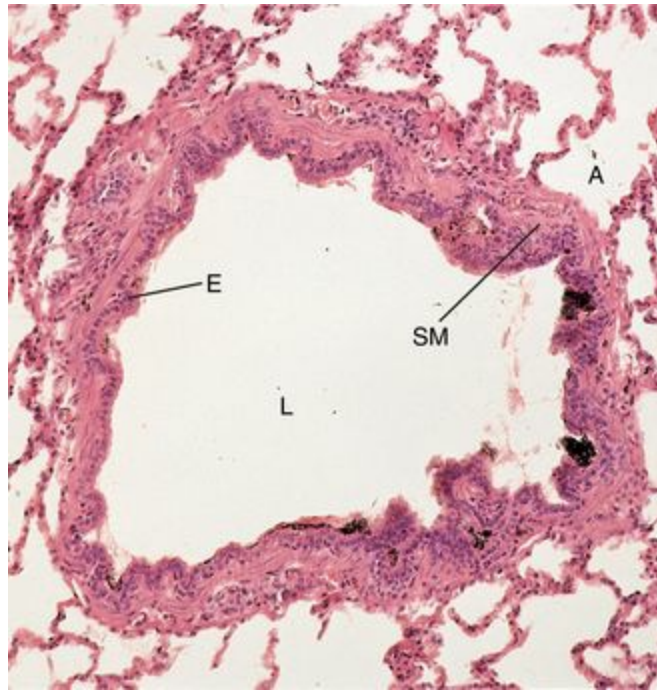


Figura 15-9 Fotomicrografia de um bronquíolo (117×). Note a presença de músculo liso (SM) e a ausência de cartilagem na sua parede. Observe que toda a estrutura é intrapulmonar e está rodeada por parênquima pulmonar. A, alvéolo; E, epitélio; L, lúmen.

CORRELAÇÕES CLÍNICAS

As camadas de músculo liso dos bronquíolos são controladas pelo sistema nervoso parassimpático. Normalmente, o músculo liso se contrai no *final* da expiração e relaxa durante a inspiração. Em pessoas com **asma**, entretanto, a camada de músculo liso pode prolongar a contração *durante* a expiração; dessa forma, estas pessoas têm dificuldade em expelir o ar dos seus pulmões. Esteróides e β_2 -agonistas relaxam o músculo liso bronquiolar e são freqüentemente usados para aliviar as crises de asma.

Bronquíolos Terminais

Os bronquíolos terminais representam a menor e mais distal região da porção condutora do sistema respiratório.

Cada bronquíolo propriamente dito se subdivide para formar muitos bronquíolos terminais menores, cujo diâmetro é menor que 0,5 mm, e os quais constituem o término da porção condutora do sistema respiratório. Estas estruturas conduzem ar para os ácinos pulmonares, subdivisões do lóbulo pulmonar. O epitélio dos bronquíolos terminais é composto por células de Clara e células cubóides, algumas com cílios. A lâmina própria subjacente é constituída por uma delgada camada de tecido conjuntivo fibroelástico, a qual é circundada por uma a duas camadas de células musculares lisas.

Fibras elásticas se irradiam da adventícia e, como nos bronquíolos propriamente ditos, a unem a fibras elásticas que se irradiam de outros membros da árvore bronquial. Os bronquíolos terminais se ramificam para dar origem a bronquíolos respiratórios.

PORÇÃO RESPIRATÓRIA DO SISTEMA RESPIRATÓRIO

A porção respiratória do sistema respiratório é composta de bronquíolos respiratórios, ductos alveolares, sacos alveolares e alvéolos.

Bronquíolos Respiratórios

Os bronquíolos respiratórios correspondem à primeira região do sistema respiratório onde a troca de gases pode

Os bronquíolos respiratórios têm uma estrutura semelhante aos bronquíolos terminais, mas suas paredes são interrompidas pela presença de estruturas semelhantes a bolsas de paredes delgadas, conhecidas como **alvéolos**, onde as trocas de gases (O_2 por CO_2) podem ocorrer. Conforme ocorre a ramificação dos bronquíolos respiratórios, o diâmetro do lúmen diminui e o número de alvéolos aumenta. Subseqüentemente às ramificações, cada bronquíolo respiratório termina em um ducto alveolar (Fig. 15-10).

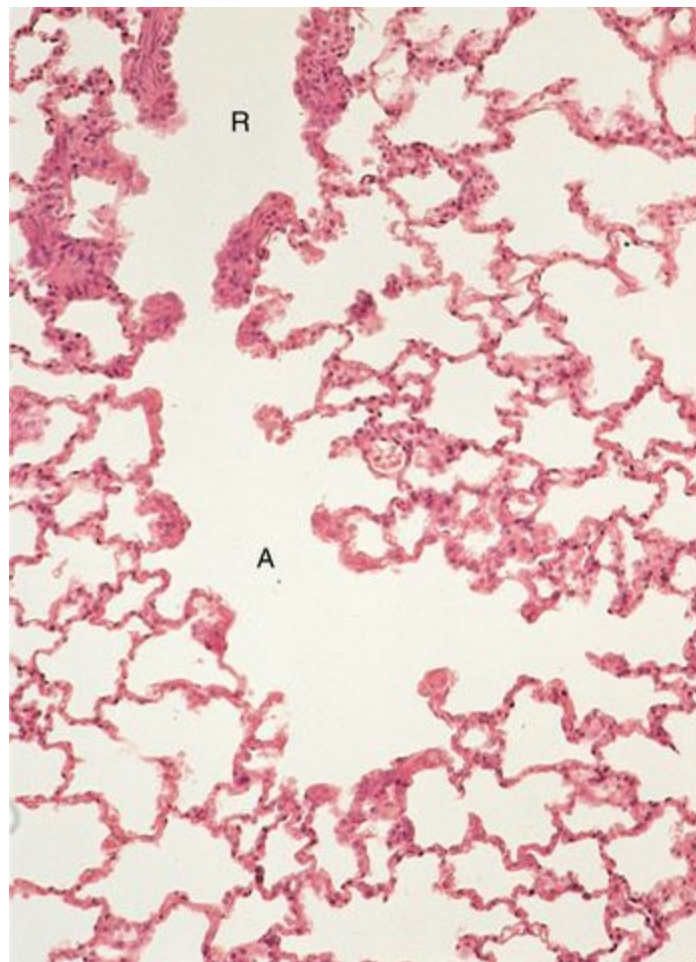


Figura 15-10 Fotomicrografia de um bronquíolo respiratório humano (R) dando origem a um ducto alveolar (A). Os bronquíolos respiratórios têm paredes definidas entremeadas com alvéolos. Ductos alveolares não têm paredes próprias; os ductos são formados por arranjos lineares de alvéolos adjacentes.

Ductos Alveolares, Átrios e Sacos Alveolares

Os ductos alveolares, átrios e alvéolos são supridos por uma rica rede capilar.

Os **ductos alveolares** não têm parede própria; eles são simplesmente arranjos lineares de alvéolos (Fig. 15-11 e Fig. 15-12). Um ducto alveolar que se origina do bronquíolo respiratório se ramifica, e cada um dos ductos alveolares resultantes geralmente termina como uma evaginação em fundo cego composta por dois ou mais pequenos grupos de alvéolos, nos quais cada grupo é conhecido como **saco alveolar**. Estes sacos alveolares então se abrem em um espaço comum, o qual é chamado por alguns investigadores de **átrio**.

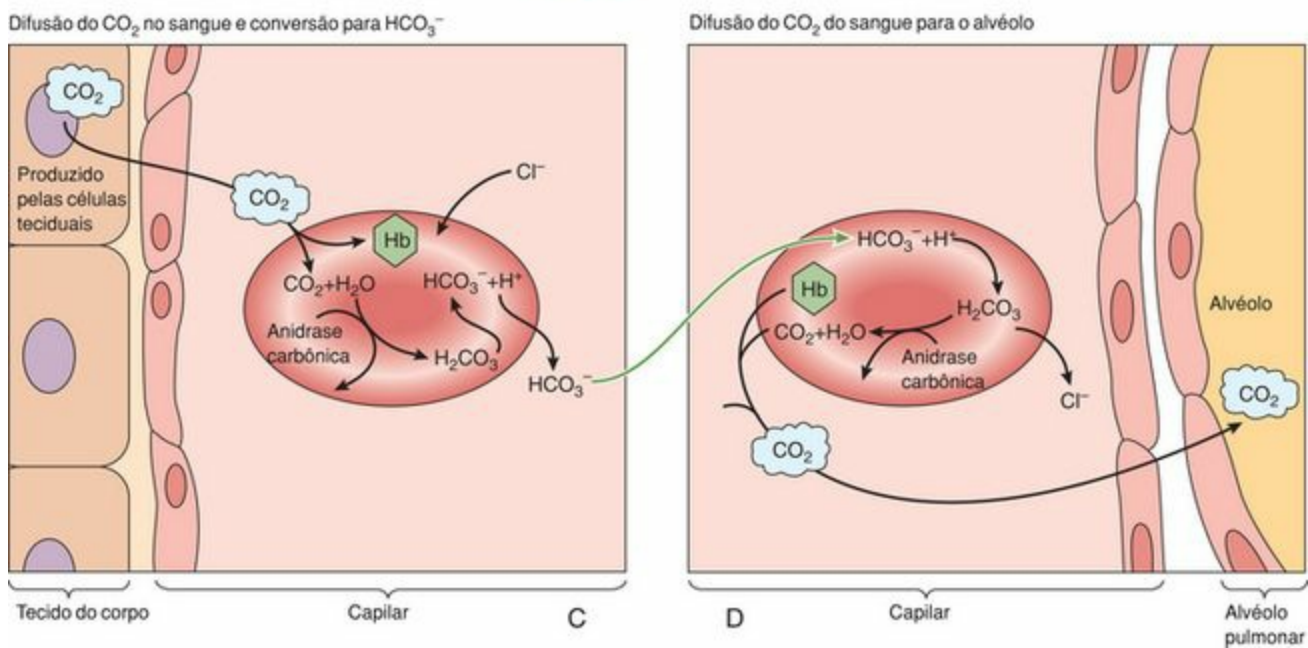
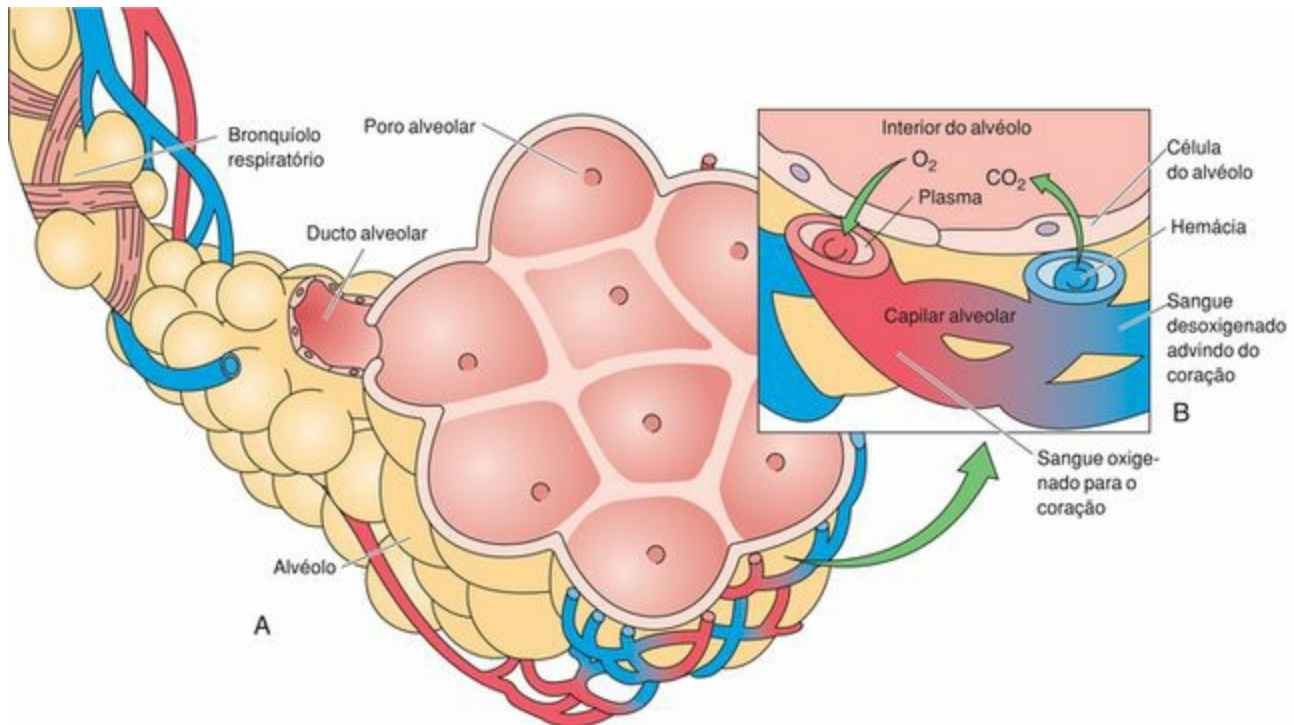


Figura 15-11 A, Um bronquíolo respiratório, saco alveolar, poros alveolares e alvéolos. B, Septo Interalveolar. C, Captação do dióxido de carbono dos tecidos do corpo por eritrócitos e pelo

plasma. D, Liberação do dióxido de carbono por eritrócitos e pelo plasma no pulmão. (Compare A com o ducto alveolar mostrado na [Fig. 15-10](#).)

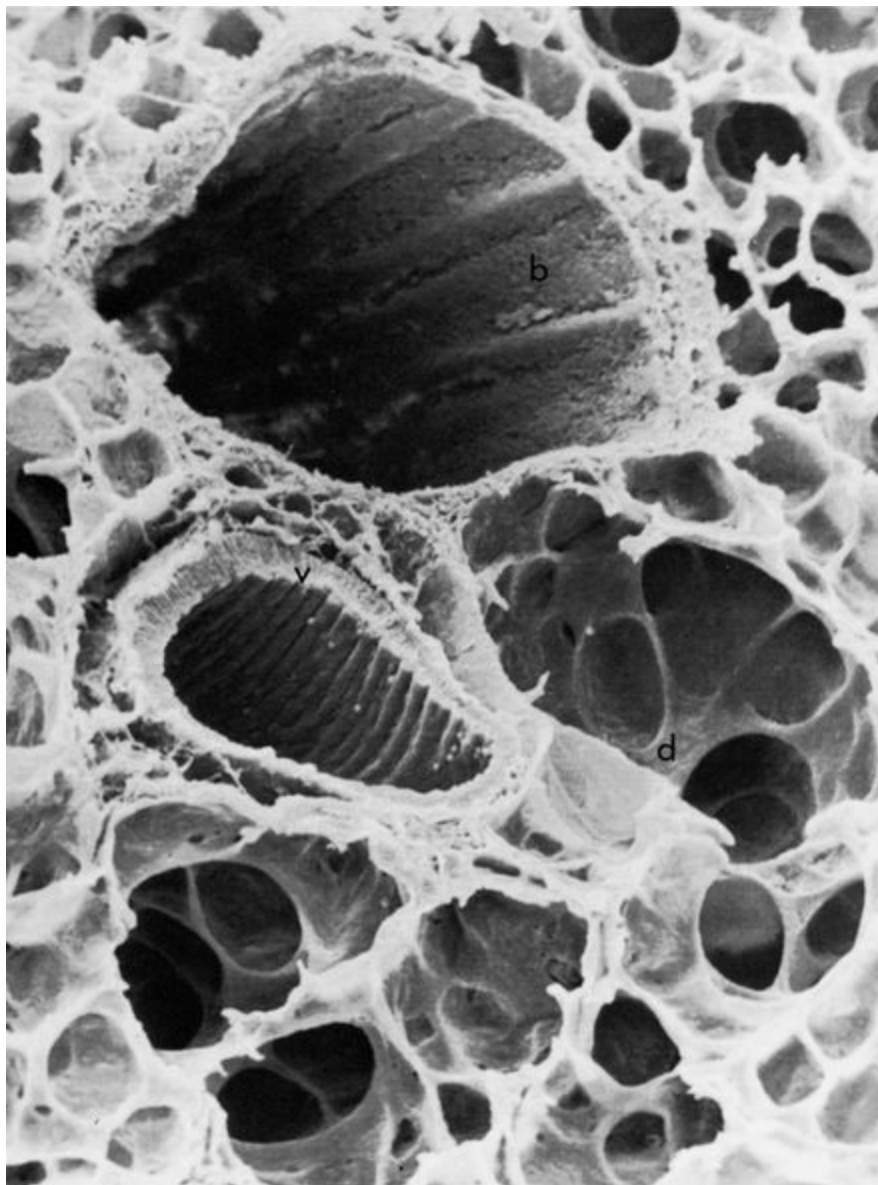


Figura 15-12 Eletromicrografia de varredura do pulmão de rato mostrando um bronquíolo (b), uma pequena artéria (v), e alvéolos (d), sendo que alguns apresentam poros alveolares.

(De Leeson TS, Leeson CR, e Paparo AA: Text/Atlas of Histology. Philadelphia, WB Saunders, 1988.)

Delicadas estruturas de tecido conjuntivo entre os alvéolos, os **septos interalveolares**, reforçam o ducto alveolar, de certa forma estabilizando-o. Adicionalmente, a abertura de cada alvéolo para o ducto alveolar é controlada por uma única célula muscular lisa (“botão” de músculo liso), envolta em fibras de colágeno tipo III (fibras reticulares), com as quais forma um delicado esfíncter que controla o diâmetro de abertura.

Delicadas fibras elásticas se ramificam da periferia dos ductos alveolares e sacos alveolares e se misturam com fibras elásticas originadas de outras estruturas intrapulmonares. Estas redes de fibras elásticas não somente mantêm a patência dos lumens destas delicadas estruturas durante a inspiração, mas também as protegem contra danos durante a distensão e são responsáveis pela

expiração não-forçada.

Alvéolos

Alvéolos são pequenos sacos aéreos compostos por pneumócitos tipo I, altamente adelgaçados pneumócitos tipo II, maiores.

Cada **alvéolo** é uma pequena evaginação em forma de saco, com aproximadamente 200 μm de diâmetro, localizado nos bronquíolos respiratórios, ductos alveolares e sacos alveolares (Fig. 15-13; veja também as Fig. 15-11A e B e Fig. 15-12). Os alvéolos representam a unidade funcional e estrutural primária do sistema respiratório, porque suas delgadas paredes permitem a troca de CO_2 por O_2 entre o ar contido em seus espaços e o sangue nos capilares adjacentes. Embora cada alvéolo seja uma pequena estrutura, com cerca de $0,002 \text{ mm}^3$, seu número total se aproxima de 300 milhões, conferindo ao pulmão sua consistência esponjosa. Tem sido estimado que a área de superfície total de todos os alvéolos disponíveis para as trocas gasosas exceda 140 m^2 (o espaço aproximado de um apartamento médio de dois quartos ou o tamanho de uma quadra de tênis simples).

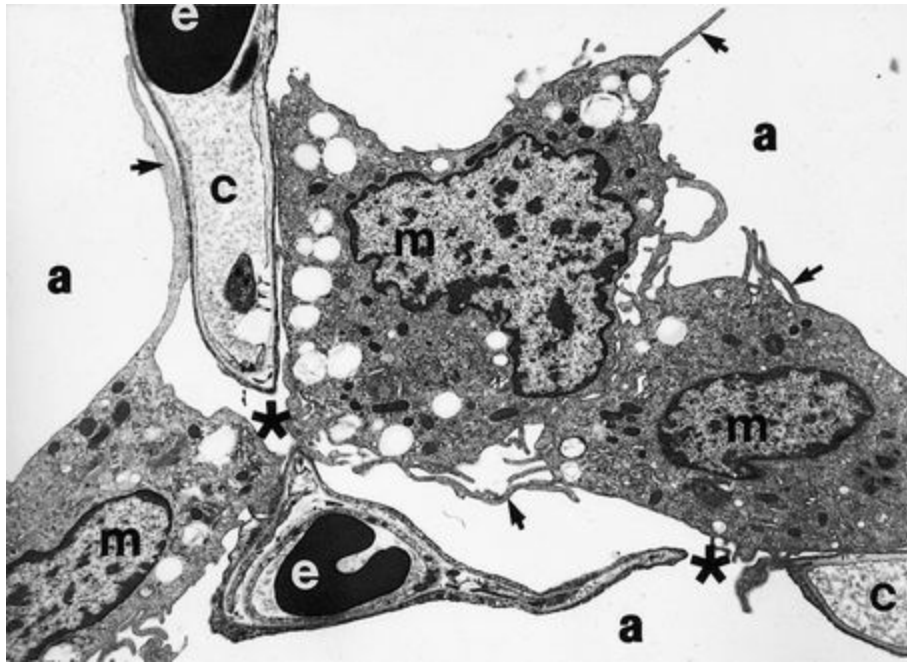


Figura 15-13 Eletromicrografia de transmissão do septo interalveolar em um macaco. Note a presença de alvéolos (a), eritrócitos (e) dentro dos capilares (c), e macrófagos alveolares (m). Filopódios (*setas*) e poros alveolares (*asteriscos*) estão evidentes.

(De Maina JN: *Morphology and morphometry of the normal lung of the adult vervet monkey (Cercopithecus aethiops)*. *Am J Anat* 183:258-267, 1988.)

Devido ao seu grande número, os alvéolos são frequentemente pressionados um contra o outro, eliminando o tecido conjuntivo intersticial entre eles. Em tais áreas de contato, os espaços aéreos de dois alvéolos podem se comunicar entre si através de um **poro alveolar (poro de Kohn)**, cujo diâmetro varia de 8 a 60 μm (Fig. 15-12). Estes poros provavelmente funcionam equilibrando a pressão do ar dentro dos segmentos pulmonares. A região entre alvéolos adjacentes é conhecida como **septo interalveolar**. Ela é ocupada por um extenso leito capilar composto por **capilares**

contínuos, supridos pela artéria pulmonar e drenados pelas veias pulmonares. O tecido conjuntivo do septo interalveolar é rico em fibras elásticas e fibras de colágeno tipo III (fibras reticulares).

Como os alvéolos e capilares são formados por células epiteliais, elas repousam sobre uma proeminente lâmina basal. As aberturas dos alvéolos associados a sacos alveolares, ao contrário do que ocorre nos bronquíolos respiratórios e nos ductos alveolares, *são desprovidas de células musculares lisas*. Em vez disso, seus orifícios são circundados por fibras elásticas e, especialmente, por fibras reticulares. As paredes dos alvéolos são compostas por dois tipos de células: pneumócitos tipo I e pneumócitos tipo II.

Pneumócitos Tipo I

Aproximadamente 95% da superfície alveolar é revestida por um epitélio simples pavimentoso, cujas células são conhecidas como **pneumócitos tipo I** (também chamadas de **células alveolares tipo I** e **células alveolares pavimentosas**). Como as células deste epitélio são muito delgadas, seu citoplasma tem espessura aproximada de 80 nm (Fig. 15-14; veja também a Fig. 15-12). A região do núcleo, como esperado, é mais larga, e contém grande parte das organelas celulares, representadas por um pequeno número de mitocôndrias, poucas cisternas de REG, e um aparelho de Golgi pouco desenvolvido.

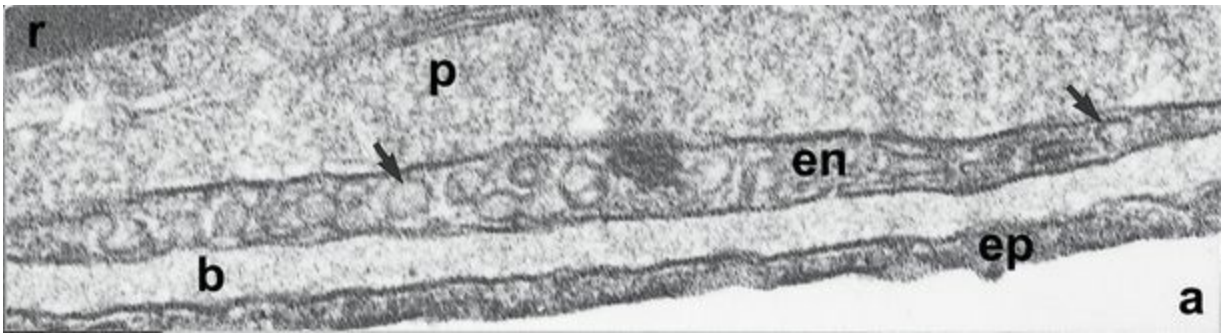


Figura 15-14 Eletromicrografia de transmissão da barreira hemato-aérea (71.250×). Observe a presença do alvéolo (a), o delgado citoplasma de um pneumócito tipo I (ep), lâminas basais fundidas (b), o delgado citoplasma da célula endotelial do capilar (en) com vesículas de pinocitose (*setas*), plasma (p) e parte de um eritrócito (r) dentro do lúmen capilar.

(De Maina JN: *Morphology and morphometry of the normal lung of the adult vervet monkey (Cercopithecus aethiops)* Am J Anat 183:258-267, 1988.)

Os pneumócitos tipo I formam junções oclusivas uns com os outros, prevenindo assim o escape do fluido extracelular (fluido tecidual) para dentro do lúmen alveolar. A face adluminal destas células é coberta por uma lâmina basal bem desenvolvida, a qual se estende quase até a borda dos poros alveolares. A borda de cada poro alveolar é formada pela fusão das membranas plasmáticas de dois pneumócitos tipo I intimamente justapostos, que pertencem a dois alvéolos distintos. A superfície luminal dos pneumócitos tipo I é coberta pelo surfactante, como detalhado a seguir.

Pneumócitos Tipo II

Embora os **pneumócitos tipo II** (também conhecidos como **grandes células alveolares**, **células septais** e **células alveolares tipo II**) sejam mais numerosos que os pneumócitos tipo I, eles ocupam somente 5% da superfície alveolar. Estas células cubóides encontram-se dispersas por entre os pneumócitos tipo I e formam junções oclusivas com estas células. Sua superfície apical em forma de cúpula se projeta para dentro do lúmen alveolar ([Fig. 15-15](#) e [Fig. 15-16](#)). Os pneumócitos tipo II estão geralmente localizados nas regiões onde os alvéolos são separados uns dos outros por um septo (daí o nome células septais), e sua superfície adluminal (basal) é coberta por uma lâmina basal.

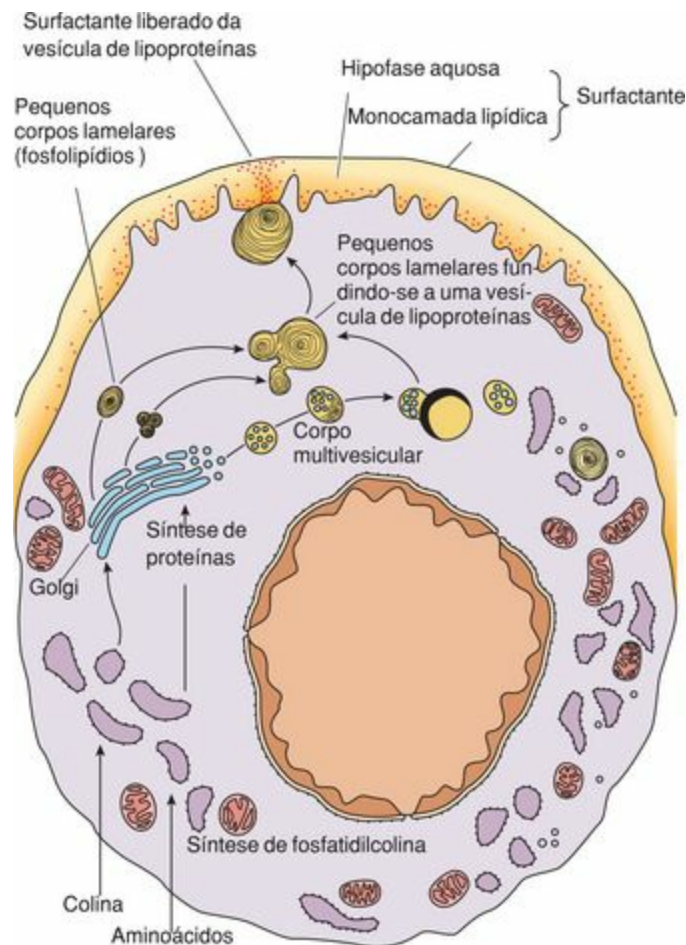


Figura 15-15 Um pneumócito tipo II. (Compare com o pneumócito tipo II mostrado na [Fig. 15-16](#).)

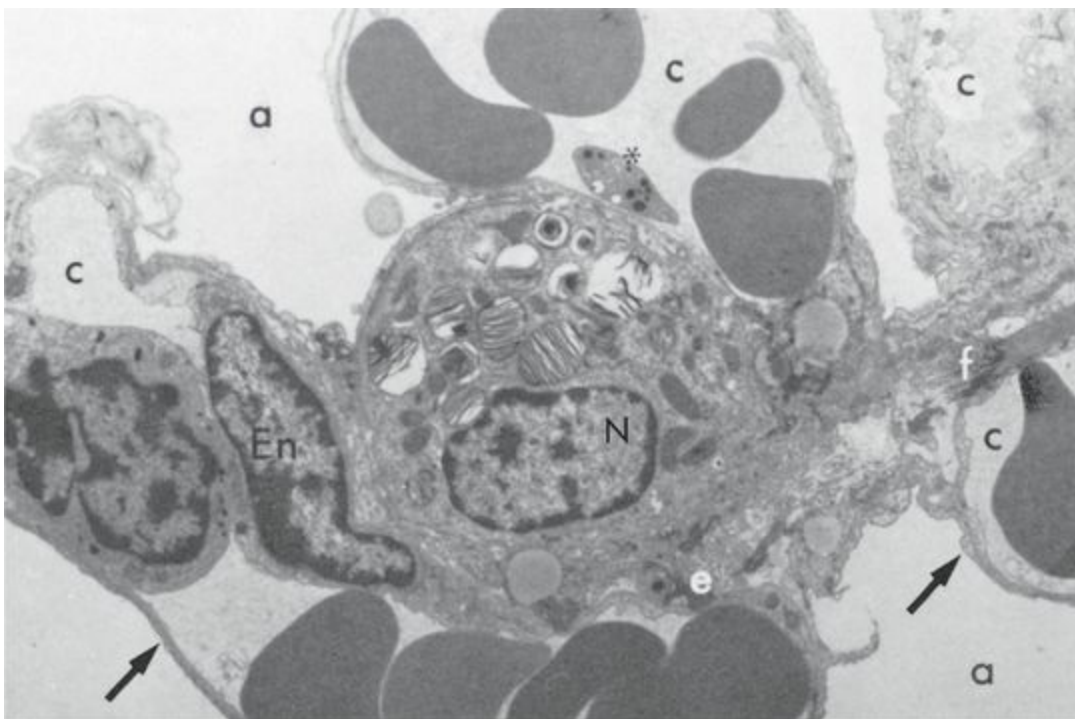


Figura 15-16 Eletromicrografia de transmissão de um pneumócito tipo II. Observe o núcleo localizado centralmente (N) rodeado por vários corpos lamelares. a, alvéolo; c, capilares; e, fibras elásticas; En, núcleo da célula endotelial; f, fibras colágenas. As *setas* indicam a barreira hemato-aérea; o *asterisco* indica uma plaqueta.

(De Leeson TS, Leeson CR, e Paparo AA: *Text/Atlas of Histology*. Philadelphia, WB Saunders, 1988.)

Eletromicrografias de pneumócitos tipo II mostram curtos microvilos apicais. Os pneumócitos tipo II possuem um núcleo centralizado, abundante REG, um aparelho de Golgi bem desenvolvido e mitocôndrias. A característica mais marcante destas células é a presença de **corpos lamelares**, estruturas revestidas por membrana que contêm o **surfactante pulmonar**, o produto de secreção destas células.

O surfactante pulmonar, sintetizado no REG dos pneumócitos tipo II, é composto primariamente por dois fosfolipídios, a **dipalmitoil fosfatidilcolina** e o **fosfatidilglicerol**; lipídios neutros; e quatro proteínas exclusivas, as **apoproteínas surfactantes SP-A, SP-B, SP-C e SP-D**. O surfactante é modificado no aparelho de Golgi e é então liberado pela rede *trans*-Golgi para vesículas de secreção, conhecidas como **corpos compostos**, os precursores imediatos dos corpos lamelares.

CORRELAÇÕES CLÍNICAS

Ao nascimento, os pulmões da criança se expandem com a primeira entrada de ar, e a presença do surfactante permite que os alvéolos permaneçam abertos. Crianças prematuras (aquelas nascidas com menos de 7 meses de gestação) que ainda não produziram surfactante (ou que produziram uma quantidade insuficiente de surfactante) podem sofrer da **síndrome da angústia respiratória do recém-nascido**. Estas crianças são tratadas com uma combinação de surfactante sintético e terapia com glicocorticóides. O surfactante sintético age imediatamente reduzindo a tensão superficial

alveolar, e os glicocorticóides estimulam a produção de surfactante pelos pneumócitos tipo II.

O surfactante é liberado por exocitose no lúmen do alvéolo. Ali ele forma uma extensa rede, de conformação semelhante a uma treliça, conhecida como **mielina tubular**, a qual se separa em porções lipídica e protéica. Os lipídios são inseridos em um filme fosfolipídico monomolecular, formando uma interface com o ar, e as proteínas entram em uma camada aquosa entre os pneumócitos e o filme de fosfolipídios. O surfactante diminui a tensão superficial, prevenindo assim a atelectasia, que é o colapso dos alvéolos. Ele é produzido constantemente pelos pneumócitos tipo II, e é fagocitado e reciclado por pneumócitos tipo II, e, menos frequentemente, por macrófagos alveolares.

Além de produzirem e fagocitarem o surfactante, os pneumócitos tipo II sofrem mitoses para regenerarem a si mesmos e aos pneumócitos tipo I.

Macrófagos Alveolares (Células de Poeira)

Macrófagos alveolares fagocitam partículas suspensas no lúmen dos alvéolos bem como nos septos interalveolares.

Monócitos ganham acesso ao interstício pulmonar, tornam-se macrófagos alveolares (ou células de poeira), migram por entre os pneumócitos tipo I e alcançam o lúmen dos alvéolos. Estas células fagocitam material particulado, como poeira ou bactérias, e assim mantêm um ambiente estéril dentro dos pulmões (Fig. 15-17; veja também a Fig. 15-13). As células de poeira também auxiliam os pneumócitos tipo II na fagocitose do surfactante. Aproximadamente 100 milhões de macrófagos migram diariamente para os brônquios e, através do movimento ciliar, são transportados para a faringe a fim de serem eliminados por expectoração ou deglutição. Alguns macrófagos alveolares, entretanto, entram novamente no interstício pulmonar e migram para os vasos linfáticos para saírem do pulmão.

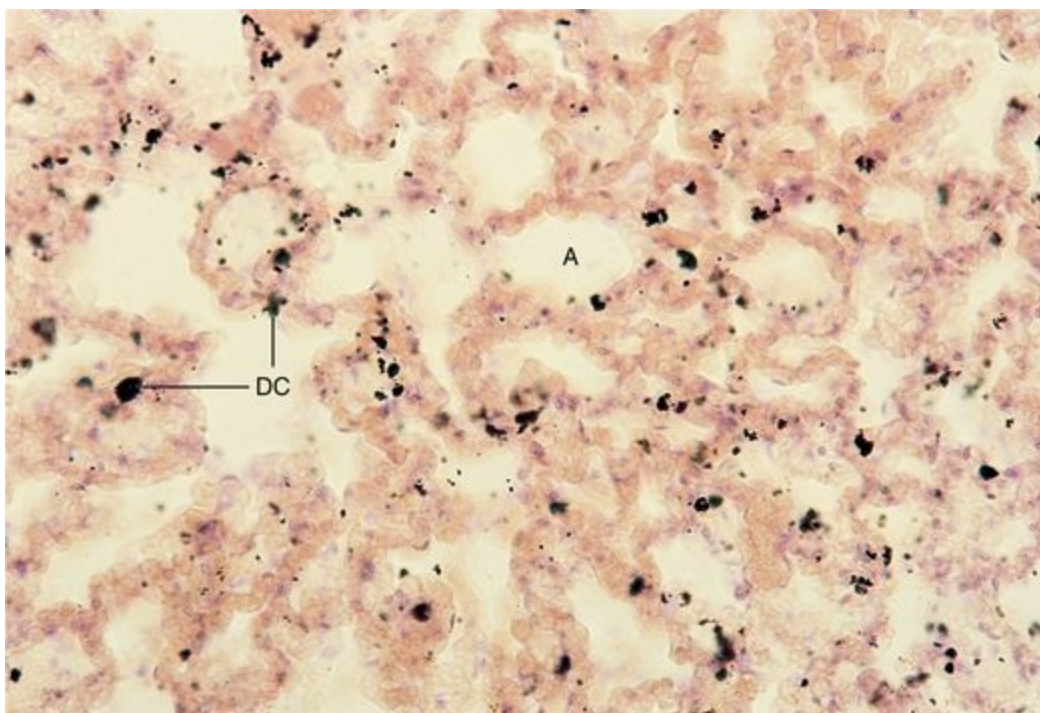


Figura 15-17 Macrófagos alveolares (células de poeira) no pulmão humano (270×). As células de poeira (DC) aparecem como pontos pretos nesta imagem porque elas fagocitaram partículas de poeira que estavam no espaço alveolar do pulmão. A, alvéolo.

CORRELAÇÕES CLÍNICAS

Macrófagos alveolares de pacientes com congestão pulmonar e insuficiência cardíaca congestiva contêm hemácias fagocitadas que foram extravasadas. Estes macrófagos são freqüentemente chamados de **células da insuficiência cardíaca**.

O **enfisema** é uma doença normalmente associada às seqüelas de exposição prolongada à fumaça de cigarro e outros inibidores da proteína α_1 -antitripsina. Esta proteína protege o pulmão contra a destruição das fibras elásticas pela elastase sintetizada pelas células de poeira. Em alguns pacientes, a elasticidade do tecido pulmonar é reduzida e grandes sacos alveolares dilatados e preenchidos com fluido diminuem a capacidade de trocas gasosas da porção respiratória do sistema respiratório.

Septo Interalveolar

A região entre dois alvéolos adjacentes, conhecida como septo interalveolar, é revestida em ambos os lados pelo epitélio alveolar (Fig. 15-13). O septo interalveolar pode ser extremamente estreito, contendo apenas um **capilar contínuo** e sua lâmina basal, ou pode ser um pouco mais espesso, contendo elementos do tecido conjuntivo como fibras de colágeno tipo III (fibras reticulares) e fibras elásticas, macrófagos, fibroblastos (e miofibroblastos), mastócitos e elementos linfóides.

Barreira Hemato-aérea

A barreira hemato-aérea representa a região do septo interalveolar que é atravessada por O_2 e CO_2 do lúmen do alvéolo para o lúmen do vaso sangüíneo e vice-versa.

A mais delgada região do septo interalveolar onde os gases são trocados é chamada de barreira hematoaérea (Fig. 15-14). Quanto mais estreita é a barreira hemato-aérea, onde os pneumócitos tipo I estão em íntimo contato com o revestimento endotelial do capilar e as lâminas basais dos dois epitélios se tornam fundidas, mais eficiente ela é para a troca do O_2 (no lúmen alveolar) por CO_2 (do sangue). Estas regiões são formadas pelas seguintes estruturas:

Surfactante e pneumócitos tipo I

Lâminas basais dos pneumócitos tipo I e das células endoteliais do capilar fundidas

Células endoteliais dos capilares contínuos

Troca Gasosa entre os Tecidos e os Pulmões

Nos pulmões, o O_2 é trocado por CO_2 trazido pelo sangue; nos tecidos do corpo, o CO_2 é trocado por O_2 trazido pelo sangue.

Durante a inspiração, o ar contendo oxigênio entra nos espaços alveolares do pulmão. Como a área de superfície total de todos os alvéolos excede 140 m^2 e o volume total de sangue em todos os capilares dos pulmões ao mesmo tempo não ultrapassa os 140 mL , o espaço disponível para difusão dos gases é enorme. Além disso, o diâmetro dos capilares é pequeno o suficiente para que as hemácias possam passar uma a uma pelo capilar (em fila); desta forma, o oxigênio pode alcançar cada eritrócito de forma completa, utilizando toda a superfície das hemácias disponível para as trocas de gases. O oxigênio se difunde através da barreira hemato-aérea e entra no lúmen dos capilares, ligando-se à porção **heme** da hemoglobina no eritrócito, formando a **oxiemoglobina**. O CO_2 sai do sangue, difunde-se através da barreira hematoaérea para o lúmen dos alvéolos, e deixa os espaços alveolares à medida que o ar rico em CO_2 vai sendo exalado. A passagem do O_2 e CO_2 através da barreira hemato-aérea é devida à difusão passiva em resposta às pressões parciais destes gases dentro do lúmen alveolar e do sangue.

Aproximadamente 200 mL de CO_2 são formados pelas células do corpo por minuto. O CO_2 entra na corrente sangüínea e é transportado sob três formas: (1) como gás dissolvido no plasma (20 mL), (2) ligado à hemoglobina (40 mL), e (3) como íon bicarbonato no plasma (140 mL). Deste modo, ocorre a seguinte seqüência de eventos (Fig. 15-11C):

A maior parte do CO_2 dissolvido no plasma difunde-se para dentro do citossol dos eritrócitos.

Uma certa quantidade de CO_2 liga-se à porção globina da hemoglobina. Embora o CO_2 seja transportado em uma região diferente da molécula de hemoglobina, sua capacidade de ligação é maior na ausência do que na presença de O_2 na porção heme.

Dentro do citossol dos eritrócitos, a maior parte do CO_2 combina-se com a água, uma reação catalisada pela enzima **anidrase carbônica**, para formar o ácido carbônico, o qual se dissocia em íon hidrogênio (H^+) e íon bicarbonato (HCO_3^-). O íon hidrogênio liga-se à hemoglobina e o íon bicarbonato deixa o eritrócito para entrar no plasma. Para manter o equilíbrio iônico, o íon cloreto (Cl^-) entra na hemácia, advindo do plasma; esta troca de bicarbonato por íons cloreto é conhecida como **troca pelo cloreto**.²

O sangue rico em bicarbonato é liberado para os pulmões pelas artérias pulmonares. Devido ao fato da quantidade de CO_2 ser maior no sangue que nos lumens dos alvéolos, o CO_2 é liberado (seguindo o gradiente de concentração). O mecanismo de liberação é o reverso das reações prévias. Assim sendo, ocorre a seguinte seqüência de eventos (Fig. 15-11D):

Os íons bicarbonatos entram nos eritrócitos (com a conseqüente liberação de Cl^- das hemácias para o plasma, conhecida como troca pelo cloreto).

Os íons bicarbonato e hidrogênio dentro do citossol dos eritrócitos se combinam para formar ácido carbônico.

No pulmão, a combinação do O_2 com a hemoglobina torna-a mais ácida e reduz sua habilidade para se ligar ao CO_2 . Adicionalmente, devido à maior acidez da hemoglobina, o excesso de íons

hidrogênio liberados liga-se aos íons bicarbonato, formando ácido carbônico.

A **anidrase carbônica** catalisa a clivagem do ácido carbônico para formar água e CO₂.

O CO₂ dissolvido no plasma, ligado à hemoglobina e clivado a partir do ácido carbônico, segue o gradiente de concentração para se difundir através da barreira hemato-aérea e entrar nos lumens dos alvéolos.

A hemoglobina também tem dois locais de ligação para o **óxido nítrico (NO)**, uma substância neurotransmissora que, quando liberada pelas células endoteliais dos vasos sanguíneos, causa relaxamento das células musculares lisas vasculares, com resultante dilatação dos vasos sanguíneos. A hemoglobina S-nitrosilada (sítio de ligação 1) pelo óxido nítrico produzido pelos vasos sanguíneos dos pulmões transporta o NO até as arteríolas e metarteríolas dos tecidos, onde o NO é liberado e causa vasodilatação. Desta forma, a hemoglobina contribui não somente para a modulação da pressão sanguínea, mas também facilita a troca de O₂ por CO₂ de forma mais eficiente. Além disso, quando o O₂ deixa a porção heme da hemoglobina para oxigenar os tecidos, o NO assume seu lugar junto ao átomo de ferro (sítio de ligação 2) e é transportado para os pulmões, onde é liberado no interior dos alvéolos e expirado juntamente com o CO₂.

Cavidades Pleurais e Mecanismo de Ventilação

A alteração de volume nas cavidades pleurais pela atividade muscular é responsável pelo movimento de gases para dentro e para fora do sistema respiratório.

A caixa torácica é dividida em três regiões: as cavidades torácicas direita e esquerda, e o mediastino, centralmente localizado. Cada cavidade torácica é revestida por uma membrana serosa, a **pleura**, composta por um epitélio simples pavimentoso (mesotélio) e um tecido conjuntivo frouxo subseroso. A pleura pode ser imaginada como um balão inflado; conforme o pulmão se desenvolve, ele empurra esta membrana serosa, como se um punho estivesse empurrando a superfície externa de um balão. Dessa forma, uma porção da pleura, a **pleura visceral**, cobre e se adere ao pulmão, e a pleura remanescente, a **pleura parietal**, reveste e se adere às paredes da cavidade torácica.

O espaço entre a pleura visceral e a pleura parietal (dentro do balão) é conhecido como **cavidade pleural**. Este espaço contém uma pequena quantidade de líquido seroso (produzido pelas membranas serosas) que permite um movimento quase sem fricção dos pulmões durante a **ventilação** (respiração), a qual envolve o movimento de ar para dentro (inalação) e para fora (expiração) dos pulmões.

A **inalação** é um processo dependente de energia porque envolve a contração dos músculos diafragma, intercostais, e escalenos, bem como os músculos acessórios da respiração. Quando estes músculos se contraem, o volume da caixa torácica se expande. Como a pleura parietal é firmemente unida às paredes da caixa torácica, as cavidades pleurais também aumentam de volume, e, conseqüentemente, a pressão dentro das cavidades pleurais diminui. A diferença entre a pressão atmosférica fora do corpo e a pressão dentro das cavidades pleurais dirige o ar para dentro dos pulmões. Com o influxo de ar, os pulmões se expandem, distendendo a rede de fibras elásticas do interstício pleural, e a pleura visceral se aproxima da pleura parietal, reduzindo o volume das cavidades pleurais e assim aumentando a pressão dentro delas.

Para que a **expiração** ocorra, os músculos da respiração (e acessórios) relaxam, diminuindo o volume das cavidades pleurais, com um conseqüente aumento da pressão dentro delas. Adicionalmente, as fibras elásticas distendidas retornam ao seu comprimento normal (de repouso), dirigindo o ar para fora dos pulmões. Dessa forma, a expiração normal não requer gasto de energia. Na expiração forçada, os músculos intercostais internos e abdominais também se contraem, diminuindo ainda mais o volume na cavidade pleural, forçando o ar adicional a deixar os pulmões.

CORRELAÇÕES CLÍNICAS

Em pacientes com **poliomielite**, os músculos da respiração podem tornar-se tão fracos que os músculos acessórios hipertrofiam, pois eles passam a ser responsáveis pela elevação da caixa torácica. Em outras doenças como a **miastenia grave** e a **síndrome de Guillain-Barré**, o enfraquecimento dos músculos respiratórios e acessórios pode levar à falência respiratória e conseqüente morte, ainda que os pulmões funcionem normalmente.

Estrutura Macroscópica dos Pulmões

O pulmão esquerdo tem dois lobos; o pulmão direito tem três lobos.

Cada pulmão tem uma indentação medial, o **hilo**, onde os brônquios primários, as artérias bronquiais e as artérias pulmonares entram e por onde as veias bronquiolares, veias pulmonares e vasos linfáticos saem do pulmão. Este grupo de vasos e de vias aéreas que entram pelo hilo constituem a **raiz** do pulmão.

Cada lobo é subdividido em vários **segmentos broncopulmonares** supridos por um brônquio terciário intrapulmonar (brônquio segmentar). Por sua vez, os segmentos broncopulmonares são subdivididos em muitos **lóbulo**s, cada um suprido por um bronquíolo propriamente dito. Os lóbulos são separados um do outro por septos de tecido conjuntivo, nos quais seguem vasos linfáticos e tributárias de veias pulmonares. Ramos das artérias pulmonares e bronquiais acompanham os bronquíolos na sua passagem pelo centro do lóbulo.

Suprimento Vascular e Linfático Pulmonar

As artérias pulmonares oriundas do lado direito do coração suprem os pulmões de sangue desoxigenado numa proporção de 5 L por minuto. Ramos destes vasos seguem os tubos bronquiais dentro dos lóbulos do pulmão ([Fig. 15-7](#)). Quando eles alcançam os bronquíolos respiratórios, estes vasos formam uma extensa rede capilar pulmonar composta estritamente de **capilares contínuos**. Como estes capilares possuem somente 8 µm de diâmetro, eritrócitos, como indicado anteriormente, seguem uns atrás dos outros em fila, reduzindo o espaço que os gases devem atravessar e expondo ao máximo os eritrócitos ao oxigênio.

O sangue no leito capilar torna-se oxigenado e então é drenado para veias de diâmetro crescente. Estas tributárias das veias pulmonares transportam sangue oxigenado e seguem através dos septos entre os lóbulos pulmonares. Deste modo, as veias seguem um trajeto que é diferente do das artérias, até alcançarem o ápice do lóbulo, onde elas acompanham os tubos brônquicos em direção ao hilo do pulmão a fim de liberar sangue oxigenado para o lado esquerdo do coração.

As **artérias bronquiais**, as quais são ramos da aorta torácica, trazem sangue carregado de nutrientes e oxigênio para a árvore brônquica, septos interlobulares e para a pleura dos pulmões. Muitos dos pequenos ramos se anastomosam com os ramos do sistema pulmonar. Outros são drenados por tributárias das **veias bronquiais**, as quais retornam o sangue para as veias do sistema ázigo.

O pulmão tem uma drenagem linfática dupla, um sistema superficial de vasos na pleura visceral e uma rede profunda de vasos no interstício pulmonar, mas estes sistemas possuem numerosas interconexões. O sistema superficial de vasos linfáticos forma vários vasos grandes, que drenam para os linfonodos hilares (broncopulmonares) na raiz de cada pulmão. A rede profunda está organizada em três grupos que seguem as artérias pulmonares, as veias pulmonares e a árvore bronquial até o nível dos bronquíolos respiratórios. Todas estas redes drenam para os linfonodos hilares na raiz de

cada pulmão. Vasos linfáticos eferentes destes linfonodos transferem sua linfa para o ducto torácico ou para o ducto linfático direito, que retornam a linfa à circulação sangüínea na junção das veias jugular interna e subclávia do lado esquerdo ou do lado direito, respectivamente.

Suprimento Nervoso Pulmonar

Os gânglios da cadeia simpática torácica fornecem fibras simpáticas, enquanto o nervo vago fornece fibras parassimpáticas para o músculo liso da árvore bronquial. **Fibras simpáticas** (β -adrenérgicas) causam *relaxamento* do músculo liso bronquial e desta forma levam à broncodilatação (enquanto causam uma constrição de vasos sangüíneos pulmonares: “resposta paradoxal”); as **fibras parassimpáticas** são colinérgicas; elas induzem a *contração* do músculo liso bronquial, causando broncoconstrição. Adicionalmente, fibras não-adrenérgicas e não-colinérgicas, também seguindo com o nervo vago, causam broncodilatação através da liberação de NO próximo ao músculo liso bronquial, auxiliando seu relaxamento.

Ocasionalmente, sinapses envolvem pneumócitos tipo II, sugerindo a possibilidade de algum controle neural sobre a produção de surfactante pulmonar.

¹ N. do R. C.: O termo mucoperiósteo designa áreas da cavidade oral que tenham uma mucosa firmemente associada ao periósteo do osso subjacente. Pelo fato da mucosa dos seios paranasais também ser intimamente aderida ao periósteo das cavidades dos ossos do crânio, o termo também foi aqui utilizado.

² N. do R. C.: Este fenômeno de saída do bicarbonato e entrada do íon cloreto no citoplasma do eritrócito é realizado por uma proteína antiporte presente na membrana do eritrócito. Esta proteína antiporte é um transportador aniônico de HCO_3^- e Cl^- , também conhecida como proteína banda 3, e é uma das mais abundantes proteínas transmembranares da membrana plasmática dos eritrócitos, estando presente também na membrana plasmática de outras células, como osteoclastos e células de túbulos renais. Assim como a banda 3 realiza, nesta etapa, a entrada de cloreto e a saída de bicarbonato — isto ao nível da maioria dos tecidos —, quando as hemácias chegam aos pulmões, ela realiza o transporte inverso, permitindo a entrada do bicarbonato na hemácia mediante a saída do cloreto para o plasma sangüíneo.

Sistema Digestivo: Cavidade Oral

O sistema digestivo, composto pela cavidade oral, trato alimentar e glândulas associadas, atua na ingestão, mastigação, deglutição (ato de engolir), digestão e absorção dos alimentos, assim como na eliminação dos remanescentes não-digeríveis. As regiões do sistema digestivo possuem estruturas especializadas e modificadas para se tornarem capazes de realizar estas diversas funções.

O presente capítulo e os dois seguintes detalham a histologia e a função das diferentes partes que compõem o sistema digestivo. Esse capítulo discute a cavidade oral; o [Capítulo 17](#) descreve o trato alimentar (esôfago, estômago, intestinos delgado e grosso, reto e ânus); e o [Capítulo 18](#) considera as glândulas do sistema digestivo (glândulas salivares maiores, pâncreas, fígado e vesícula biliar).

MUCOSA ORAL: VISÃO GERAL

A mucosa oral, composta por um epitélio estratificado pavimentoso (úmido) que pode ser não-queratinizado, paraqueratinizado ou ortoqueratinizado e um tecido conjuntivo frouxo ou denso não-modelado subjacente, pode ser dividida em três categorias: mucosa de revestimento, mucosa mastigatória e mucosa especializada.

A cavidade oral é recoberta pela mucosa oral, composta de um **epitélio estratificado pavimentoso** úmido, que pode ser **queratinizado**, **não-queratinizado** ou **paraqueratinizado**, e um tecido conjuntivo subjacente. As regiões da cavidade oral que estão expostas a consideráveis forças de fricção e de atrito (gengiva, superfície dorsal da língua e palato duro) são recobertas por uma **mucosa mastigatória**, composta por um epitélio estratificado pavimentoso paraqueratinizado ou completamente queratinizado, com um tecido conjuntivo denso não modelado subjacente. O restante da cavidade oral é recoberto por uma **mucosa de revestimento**, composta por epitélio estratificado pavimentoso não-queratinizado superposto a um tipo mais frouxo (menos fibroso) de tecido conjuntivo denso não-modelado. Além disso, as regiões da mucosa oral que possuem botões gustativos (superfície dorsal da língua e áreas do palato mole, e ainda a mucosa da faringe) são cobertas por uma **mucosa especializada** (neste caso, especializada para a percepção do sentido do paladar).

Os ductos principais dos três pares de glândulas salivares maiores (parótidas, submandibulares e sublinguais) se abrem na cavidade oral, transportando a saliva para umedecer a boca. Essas glândulas também produzem e liberam a enzima **amilase salivar** para quebrar os carboidratos, além de **lactoferrina** e **lisozima**, que são agentes antibacterianos, e **imunoglobulina A secretora (IgA secretora)**. Além disso, as glândulas salivares menores, localizadas no tecido conjuntivo da mucosa oral, adicionam suas secreções ao fluxo salivar na cavidade oral. É na cavidade oral que os alimentos são umedecidos pela saliva, mastigados, e isolados pela língua, formando, em última instância, massas esféricas de aproximadamente 2 cm de diâmetro. Estas massas esféricas, cada uma conhecida como um **bolo alimentar**, são forçadas pela língua em direção à faringe para serem deglutidas.

Os lábios formam o limite anterior e os arcos palatoglossos formam o limite posterior da cavidade oral. As estruturas de interesse da cavidade oral são os lábios, os dentes e suas estruturas associadas, o palato e a língua.

Lábios

O lábio possui três regiões: a face externa (formada por pele delgada), a zona de transição (borda vermelha) e a face interna (formada pela mucosa do vestíbulo oral).

Os lábios superior e inferior estão geralmente em contato um com o outro e, portanto, lembram um portão, pois guardam a entrada para a cavidade oral. O eixo central dos lábios é composto por fibras musculares estriadas esqueléticas que são responsáveis pela mobilidade dos lábios. Cada lábio deve ser subdividido em três regiões: a face externa, a zona de transição, ou borda vermelha do lábio, e a face interna (uma típica área de mucosa, úmida).

A **face externa** do lábio é coberta por pele delgada, a qual contém glândulas sudoríparas, folículos pilosos e glândulas sebáceas. Essa região é contínua com a **borda vermelha**, a região rósea do lábio, também recoberta por pele delgada. Contudo, a borda vermelha é desprovida de glândulas sudoríparas e folículos pilosos, apesar de possuir ocasionais glândulas sebáceas não-funcionais. A interface (interdigitação) entre o epitélio e os componentes do tecido conjuntivo da mucosa oral (o *rete apparatus*) é altamente desenvolvida, de forma que as alças dos capilares presentes nas papilas dérmicas estão muito próximas à superfície da pele, conferindo a cor rosada à borda vermelha do lábio. A ausência de glândulas funcionais nessa região necessita do ocasional umedecimento da borda vermelha do lábio pela língua.

A **face interna (mucosa)** do lábio está constantemente umedecida e é recoberta por um epitélio estratificado pavimentoso não-queratinizado. O tecido conjuntivo subepitelial é do tipo denso não-modelado e contém principalmente pequenas glândulas salivares mucosas¹¹.

Dentes

Cada dente, quer seja decíduo ou permanente, possui uma coroa, um colo e uma raiz.

Os seres humanos possuem dois conjuntos de dentes: 20 dentes **decíduos (de leite)**, os quais são substituídos por 32 dentes permanentes (adultos), divididos em 20 **dentes sucessores** e 12 molares (dentes adicionais). Tanto a dentição decídua quanto a permanente são igualmente distribuídas entre as arcadas maxilar e mandibular.

Os diversos dentes possuem diferentes características morfológicas, número de raízes e funções, tais como atuação como presas para apreensão, corte de pedaços grosseiros em pequenos pedaços, e maceração dos pedaços para a formação do bolo alimentar. Somente a estrutura geral dos dentes será discutida aqui.

Cada dente está suspenso em sua cavidade óssea, o **alvéolo dentário**, por um tecido conjuntivo denso não modelado, o **ligamento periodontal**. A gengiva também sustenta o dente, e parte de seu epitélio promove o selamento da cavidade oral em relação aos espaços subepiteliais de tecido conjuntivo (Fig. 16-1).

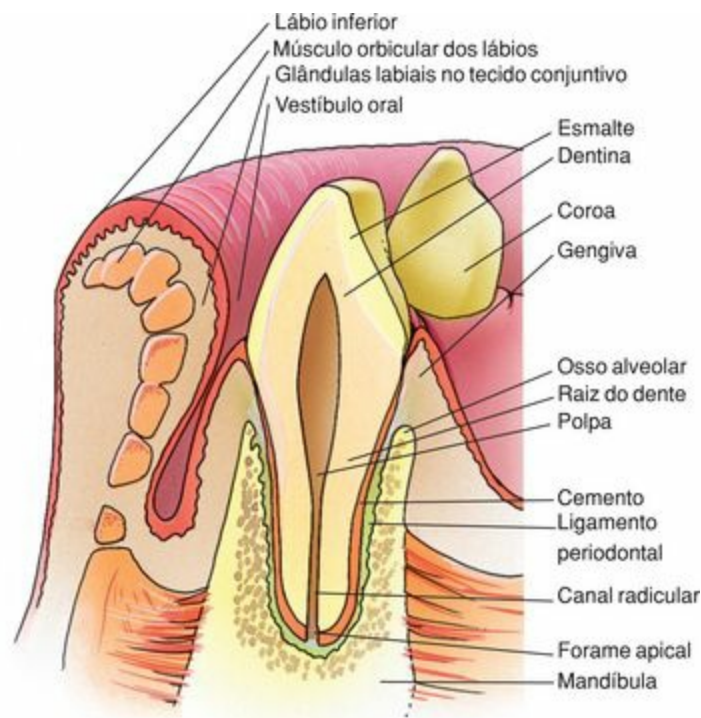


Figura 16-1 Um dente na cavidade oral. Note a localização do vestibulo entre o lábio e a porção vestibular do esmalte dentário e da gengiva, assim como a cavidade oral na face lingual do dente e da gengiva.

A porção do dente que é visível na cavidade oral é denominada de **coroa clínica**, enquanto que a região contida dentro do alvéolo chama-se **raiz**. A porção entre a coroa e a raiz é o **colo**. Todo o dente é composto por dois tecidos mineralizados, que encerram um tecido conjuntivo mole, gelatinoso, denominado **polpa dentária**, localizado em um espaço contínuo, a cavidade pulpar,

subdividido em câmara pulpar e canal radicular. O canal radicular se comunica com o espaço do ligamento periodontal através de uma pequena abertura, o forame apical, existente na ponta de cada raiz. É através dessa comunicação que os vasos sanguíneos e linfáticos, assim como os nervos, entram e saem da polpa (Fig. 16-2).

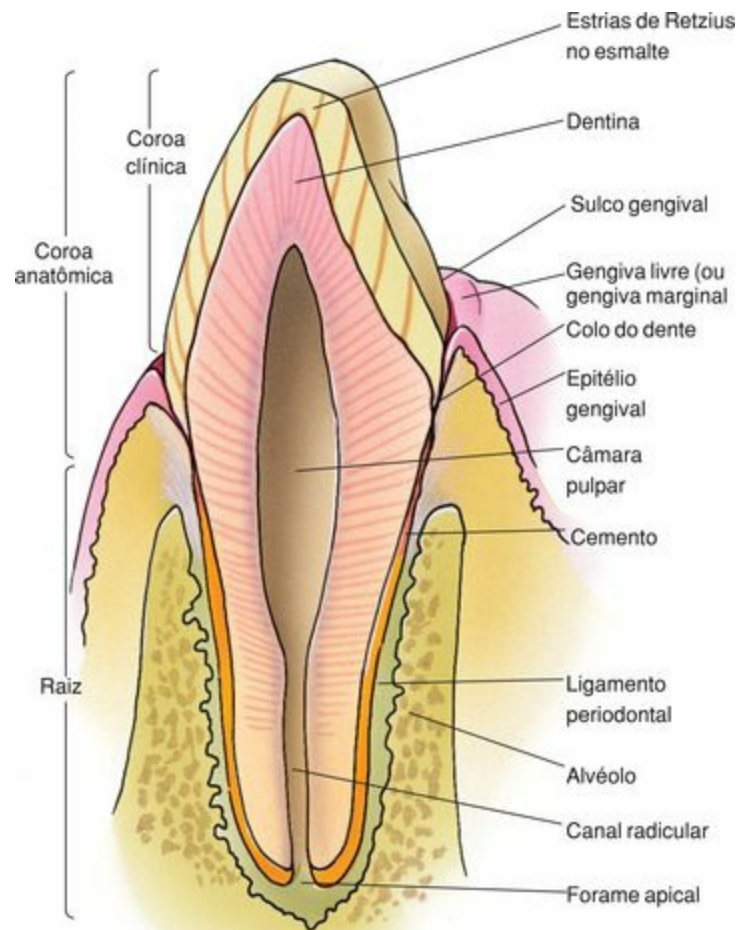


Figura 16-2 Um dente e seu periodonto associado. Note que a coroa clínica é a porção da coroa que está visível na cavidade oral, enquanto a coroa anatômica se estende da junção amelocementária à superfície oclusal do dente.

Componentes Mineralizados

Os tecidos mineralizados que compõem o dente são o esmalte, a dentina e o cemento. A dentina circunda a câmara pulpar e o canal radicular, sendo coberta na coroa pelo esmalte e na raiz pelo cemento. Portanto, a maior parte da estrutura mineralizada do dente é composta por dentina. O esmalte e o cemento se encontram um com o outro ao nível do **colo** do dente (na junção amelocementária).

Esmalte

O esmalte recobre a dentina da coroa; ele é composto de 96% de hidroxiapatita de cálcio e é

a substância mais dura do corpo.

O esmalte é a substância mais dura do corpo. Ele é um tecido translúcido, e sua coloração é devida à cor da dentina subjacente. O esmalte consiste em 96% de hidroxiapatita de cálcio e 4% de matriz orgânica e água. A porção calcificada do esmalte é composta por grandes cristais revestidos por uma fina camada de matriz orgânica. Os constituintes da matriz orgânica do esmalte são glicoproteínas de alto peso molecular semelhantes à queratina e ricas em tirosina, denominadas **enamelinas**, assim como proteínas relacionadas, as **tufelinas**.

O esmalte é produzido pelas células conhecidas como **ameloblastos**, as quais elaboram o esmalte diariamente em segmentos de 4 a 8 μm , conhecidos como **segmentos dos bastões (ou prismas)**. Sucessivos segmentos dos prismas se aderem uns aos outros, formando **bastões do esmalte (prismas)**, os quais em corte transversal apresentam um formato semelhante a um buraco de fechadura e que se estendem por toda a espessura do esmalte, desde a junção amelo-dentinária até a superfície do esmalte. A orientação dos cristais de hidroxiapatita de cálcio entre os prismas varia, permitindo a subdivisão de cada prisma do esmalte em uma cabeça cilíndrica à qual uma cauda (esmalte interprismático ou substância interprismática) se encontra aderida à “cabeça”. O esmalte é uma substância não-vital; como os ameloblastos morrem antes do dente erupcionar na cavidade oral, o corpo não pode reparar o esmalte.

CORRELAÇÕES CLÍNICAS

As **cáries (cavidades)** usualmente resultam do acúmulo de microrganismos dentro e sobre discretos defeitos da superfície do esmalte. À medida que essas bactérias metabolizam os nutrientes na saliva e sobre a superfície dos dentes, elas produzem ácidos que começam a descalcificar o esmalte. Conforme as bactérias proliferam na cavidade que elas “escavaram”, tais bactérias e as toxinas que elas liberam aumentam a cárie.

O **fluoreto** aumenta a dureza do esmalte, especialmente em indivíduos jovens, tornando o esmalte mais resistente às cáries. A incidência de cáries tem sido reduzida de forma expressiva através da adição de fluoretos ao suprimento público de água e a pastas de dentes, e através de sua aplicação tópica nos consultórios odontológicos. À medida que um indivíduo envelhece, os cristais de esmalte aumentam de tamanho e há menos espaço disponível para a troca de íons hidroxila por íons fluoreto. Portanto, a utilização da terapia com fluoretos em adultos não é tão eficaz quanto para crianças jovens.

Durante sua formação, o esmalte é elaborado em segmentos diários; por isso, a qualidade do esmalte produzido varia de acordo com a saúde da mãe durante os estágios pré-natais e com a saúde da criança após o nascimento. O **prisma do esmalte** reflete então o estado metabólico da pessoa durante o tempo de formação do esmalte, resultando em sucessivas seqüências de segmentos de prismas de esmalte hipocalcificado e de esmalte normalmente calcificado. Essas seqüências alternadas, análogas aos anéis de crescimento no tronco de uma árvore, são evidentes em cortes

histológicos por desgaste e são denominadas **estrias de Retzius**.

A superfície livre de um dente recém-erupcionado é recoberta por uma substância semelhante a uma lâmina basal, a **cutícula do esmalte**, produzida pelas mesmas células que elaboraram o esmalte. Essa cutícula é perdida logo após a erupção do dente na cavidade oral.

Dentina

A dentina forma a maior parte do dente; ela é composta de 70% de hidroxiapatita de cálcio e é a segunda substância mais dura do corpo.

A dentina é o segundo tecido mais duro do corpo (Fig. 16-3; veja também a Fig. 16-2). Ela é de coloração amarelada, e seu alto grau de elasticidade evita que o esmalte sobrejacente, frágil e friável, frature. A dentina é composta de 65% a 70% de hidroxiapatita de cálcio, 20% a 25% de materiais orgânicos e aproximadamente 10% de água associada. A maior parte da matriz orgânica é de **colágeno do tipo I**, associado a proteoglicanos e glicoproteínas.



Figura 16-3 Fotomicrografia da coroa e da região do colo de um dente (14×). Observe que este é um corte por desgaste (não-descalcificado) e que o esmalte (*E*) aparece em marrom e a dentina (*D*) aparece acinzentada nesta preparação. A cavidade pulpar (*P*) ocupa o centro do dente.

As células que produzem a dentina são conhecidas como **odontoblastos**. Diferentemente dos ameloblastos, eles mantêm sua associação com a dentina durante toda a vida do dente. Essas células estão localizadas na periferia da polpa, e suas extensões citoplasmáticas, os **prolongamentos odontoblásticos**, ocupam espaços semelhantes a túneis dentro da dentina. Esses espaços

extracelulares preenchidos por líquido, conhecidos como **túbulos dentinários**, se estendem desde a polpa até as junções amelo-dentinária (na coroa) e cemento-dentinária (na raiz).

Durante a dentinogênese, os odontoblastos produzem de 4 a 8 µm de dentina todos os dias. A qualidade da dentina, assim como a do esmalte, varia de acordo com a saúde da mãe antes do nascimento e com a da criança após o nascimento. Deste modo, ao longo do comprimento dos túbulos dentinários, a dentina apresenta diferentes regiões alternadas de calcificação normal e hipocalcificação. Estas regiões são reconhecidas histologicamente como **linhas de Owen**, análogas às estrias de Retzius no esmalte.

Como os odontoblastos permanecem funcionais, a dentina possui a capacidade de auto-reparo, e a **dentina reacional** é elaborada na superfície da dentina preexistente dentro da câmara pulpar, reduzindo, portanto, o tamanho da câmara pulpar com a idade.

CORRELAÇÕES CLÍNICAS

A sensibilidade dentinária é mediada por fibras nervosas sensitivas associadas intimamente aos odontoblastos, aos seus prolongamentos e aos túbulos dentinários. Acredita-se que perturbações ou movimentos no fluido tecidual dentro dos túbulos dentinários despolarizem, de alguma maneira, as fibras nervosas, enviando um sinal para o encéfalo, que é interpretado como dor.

Cimento

O cimento recobre a dentina das raízes. Ele é composto de aproximadamente 50% de hidroxiapatita de cálcio e 50% de matriz orgânica e água associada; portanto, ele é aproximadamente tão duro quanto o osso.

O cimento é um tecido conjuntivo mineralizado que está intimamente associado à(s) raiz(es) dos dentes, mas que não faz parte deles² (Fig. 16-2 e Fig. 16-3). O cimento é composto de 45% a 50% de hidroxiapatita de cálcio e 50% a 55% de matriz orgânica e água associada. A maior parte da matriz orgânica é composta de **colágeno do tipo I** com proteoglicanos e glicoproteínas associados.

A região apical³ do cimento é similar ao tecido ósseo pelo fato de ela conter células, os **cementócitos**, dentro dos espaços lenticulares, conhecidos como lacunas. Os prolongamentos dos cementócitos se estendem a partir das lacunas no interior de estreitos **canalículos** que se estendem em direção ao ligamento periodontal vascularizado. Devido à presença de cementócitos, esse tipo de cimento é denominado **cimento celular**. A porção do cimento que reveste os dois terços iniciais denomina-se **cimento acelular**. Tanto o cimento celular quanto o cimento acelular possuem **cementoblastos**. Essas células, as quais são responsáveis pela formação do cimento, cobrem o cimento em sua interface com o ligamento periodontal e continuam a elaborar cimento por toda a vida do dente.

As fibras colágenas do ligamento periodontal que se encontram com uma de suas extremidades inserida no cimento e a outra extremidade inserida no osso alveolar são conhecidas como **fibras de**

Sharpey; dessa maneira, o ligamento sustenta o dente em seu alvéolo ósseo.

O cimento pode ser reabsorvido por células semelhantes a osteoclastos, conhecidos como **odontoclastos**. Durante a esfoliação isto é, a substituição dos dentes decíduos por seus equivalentes sucessores, a reabsorção do cimento e da dentina da raiz é realizada pelos odontoclastos.

CORRELAÇÕES CLÍNICAS

O cimento não é tão rapidamente reabsorvido quanto o tecido ósseo, uma propriedade que os ortodontistas usam em seu favor para mover dentes inadequadamente posicionados. Através do posicionamento de forças corretas em um dente, o ortodontista remodela o osso alveolar e, conseqüentemente, faz com que o dente se mova para a sua correta posição.

Polpa

A polpa, um tecido conjuntivo frouxo ricamente vascularizado e innervado, é cercada pela dentina e se comunica com o ligamento periodontal através do forame apical.

A polpa do dente é composta por um tecido conjuntivo frouxo, de consistência gelatinosa, que é rico em proteoglicanos e glicosaminoglicanos, possui um extenso suprimento vascular e nervoso e apresenta alguns elementos da circulação linfática ([Fig. 16-4](#); veja também a [Fig. 16-2](#)). A polpa se comunica com o ligamento periodontal através do forame apical, uma pequena abertura na extremidade de cada raiz. Os vasos e nervos entram e saem da polpa através dessas aberturas.

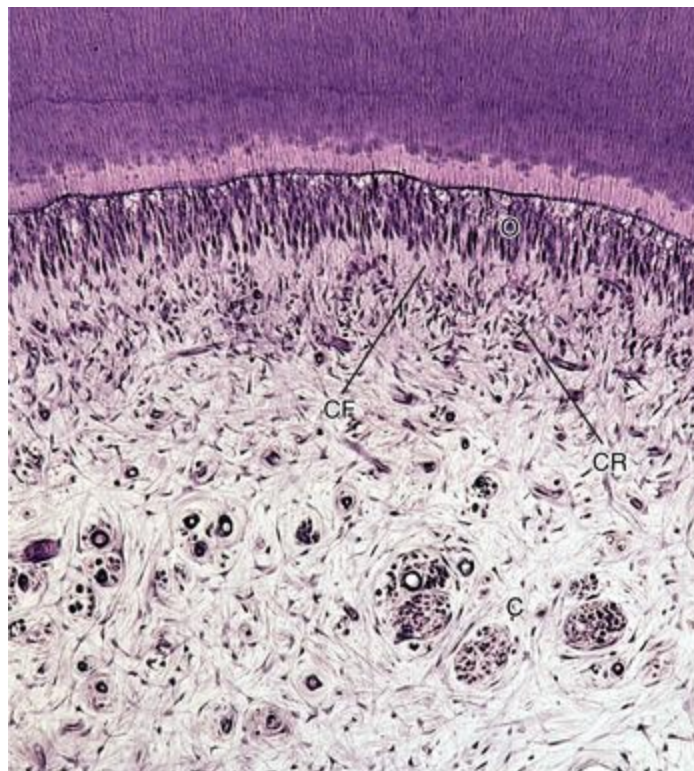


Figura 16-4 Fotomicrografia da polpa de um dente (132×). Note as três camadas — camada de odontoblastos (O), a zona pobre em células (livre de células) (LC), a zona rica em células (RC) —

além do eixo da polpa (C).

Habitualmente, a polpa é subdividida em três zonas concêntricas ao redor de um **eixo** central:

A **zona odontoblástica**, a região mais externa da polpa, é composta por uma única camada de **odontoblastos**, cujos prolongamentos se estendem em direção aos túbulos dentinários da dentina adjacente.

A **zona livre de células** forma a camada profunda da zona odontoblástica e, conforme seu nome indica, é desprovida de células.

A **zona rica em células**, constituída principalmente por fibroblastos e células mesenquimais, é a zona mais profunda da polpa, envolvendo imediatamente o eixo pulpar.

O **eixo da polpa** se assemelha à maioria dos outros tecidos conjuntivos frouxos, porém não contém células adiposas. Uma outra diferença notável é que o eixo da polpa é altamente vascularizado e ocasionalmente contém elementos calcificados denominados **cálculos pulpares** (ou **dentículos**).

As fibras nervosas da polpa são de dois tipos: (1) fibras **simpáticas** (vasomotoras) controlam o diâmetro do lúmen dos vasos sangüíneos, e (2) fibras **sensitivas** são responsáveis pela transmissão da sensação de dor. As **fibras de dor** são delgadas fibras mielinizadas que formam o **plexo de Raschkow**, imediatamente abaixo da camada de odontoblastos, ou seja, na zona livre de células. À medida que as fibras nervosas seguem por esse plexo, elas perdem sua bainha de mielina e penetram nos espaços por entre os odontoblastos para entrar nos túbulos dentinários. Algumas fibras nervosas fazem sinapse nos odontoblastos ou em seus prolongamentos⁴, em vez de entrar nos túbulos dentinários.

CORRELAÇÕES CLÍNICAS

A hemorragia pulpar se torna evidente clinicamente na forma de uma descoloração escura do dente. Contudo, como a polpa pode se recuperar, a hemorragia não deveria ser o único indicador para a decisão de tratamento do canal radicular.

Odontogênese

A odontogênese começa com o aparecimento da lâmina dentária.

O primeiro sinal da odontogênese (**desenvolvimento do dente**) ocorre entre a sexta e a sétimasemanas da gestação, quando o **epitélio oral** derivado do ectoderma prolifera (Fig. 16-5). O resultado da atividade mitótica é a formação de uma faixa de células epiteliais em forma de ferradura, a **lâmina dentária**, envolvida por **ectomesênquima** derivado das **cristas neurais** dos processos mandibular e maxilar. A lâmina dentária é separada do ectomesênquima por uma lâmina basal bem definida.

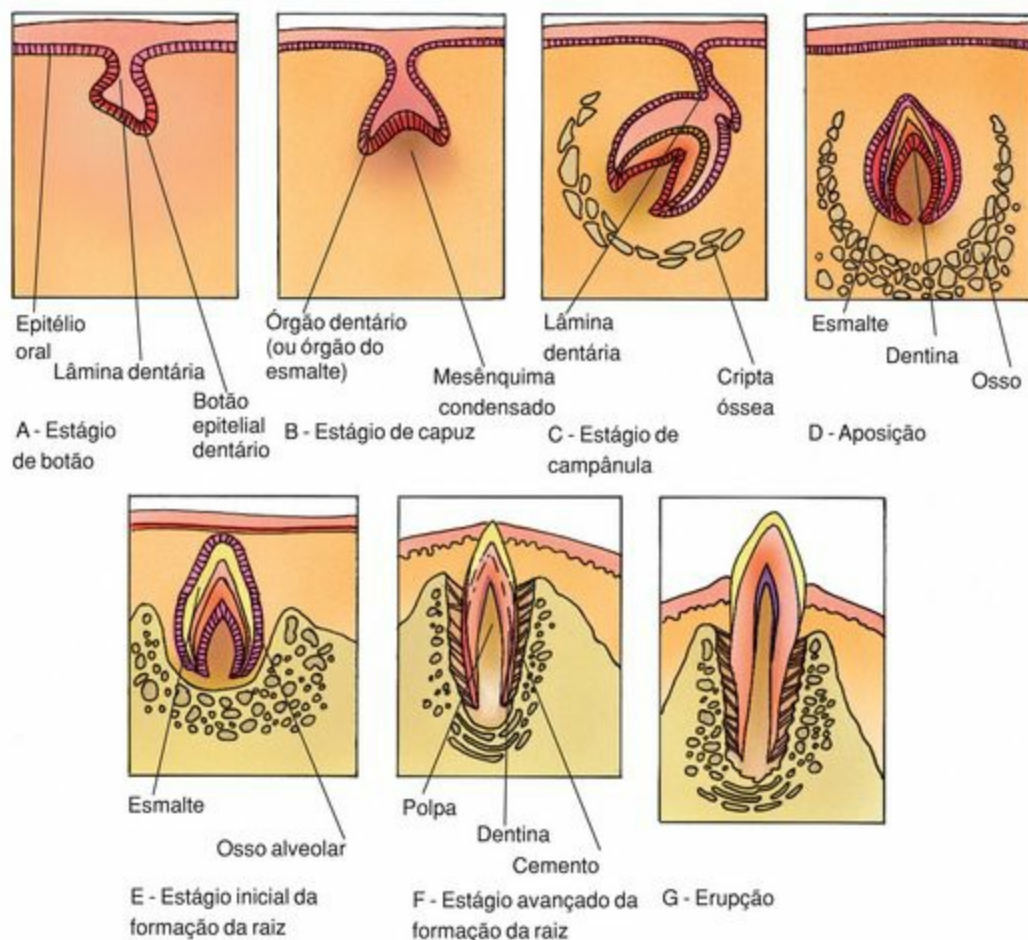


Figura 16-5 Odontogênese.

Estágio de Botão

Logo após o aparecimento da lâmina dentária, a atividade mitótica aumenta na porção inferior dessa faixa epitelial em cada processo facial. Essa atividade é responsável pela formação de 10 discretas estruturas epiteliais, conhecidas como botões dentários, iniciando o estágio de botão do desenvolvimento dentário. Esses botões são os primórdios dos 10 dentes decíduos tanto do processo maxilar quanto do mandibular. Na extremidade inferior de cada botão, células ectomesenquimais se congregam para formar a futura **papila dentária**. O desenvolvimento subsequente, apesar de similar para cada botão, é assíncrono, correspondendo à ordem de erupção dos diferentes dentes da criança.

Estágio de Capuz

O estágio de capuz do desenvolvimento dentário é identificado pelo órgão do esmalte constituído por três camadas, o epitélio externo do esmalte, o retículo estrelado, e o epitélio interno do esmalte.

À medida que as células do botão epitelial dentário proliferam, essa estrutura não somente aumenta de tamanho mas também altera seu formato para caracterizar uma configuração em formato de capuz, iniciando o estágio em capuz do desenvolvimento dentário.⁵ Duas das três camadas — o **epitélio externo do esmalte** (ou **epitélio dentário externo**), um epitélio simples cúbico baixo de

contorno convexo e o **epitélio interno do esmalte** (ou epitélio dentário interno), um epitélio simples cúbico de contorno côncavo — são contínuas uma com a outra em uma região estreitada, a **alça cervical**. Os epitélios dentários externo e interno delimitam uma terceira camada, o **retículo estrelado**, cujas células possuem numerosos prolongamentos que estão em contato um com os outros. Essas camadas derivadas do epitélio do órgão dentário estão separadas do ectomesênquima circunjacente por uma lâmina basal. A concavidade do órgão dentário é ocupada por uma congregação de células ectomesenquimais, a **papila dentária**. A papila dentária se torna vascularizada e inervada durante o estágio de capuz do desenvolvimento dentário.

O processo de morfodiferenciação é responsável pelo estabelecimento do modelo do futuro dente; ou seja, o órgão dentário assume a forma de um dente incisivo, canino ou molar. Esse evento é controlado pelo **nó do esmalte**, um denso acúmulo de células localizado adjacente ao epitélio dentário interno, em meio ao retículo estrelado do órgão dentário. Parece que as células ectomesenquimais da papila dentária induzem as células do nó do esmalte a começar a expressão de moléculas de sinalização, transformando então o nó do esmalte em um dos principais centros de sinalização da morfogênese dentária.

As células do nó de esmalte sintetizam e liberam as **proteínas morfogenéticas ósseas BMP-2, BMP-4, BMP-7, *sonic hedgehog* e fator de crescimento de fibroblastos-4 (FGF-4)** em intervalos de tempo específicos, estabelecendo então um padrão de eventos indutivos, resultando na formação de dentes com cúspides. Entretanto, as células do nó de esmalte requerem a presença do **fator de crescimento epidérmico (EGF) *Epidermal Growth Factor*** e do FGF-4; do contrário, as células sofrem apoptose e morrem. Portanto, o nó de esmalte é responsável pela formação das cúspides; no entanto, uma vez estabelecido o padrão das cúspides, o EGF e o FGF-4 são removidos, as células do nó de esmalte morrem e essa estrutura não pode mais exercer qualquer influência na odontogênese. Além de tudo, o nó do esmalte dos dentes anteriores, tais como os incisivos que não desenvolvem cúspides, nunca se torna o centro de sinalização principal; pelo contrário, as células sofrem apoptose e morrem durante o estágio de capuz.

A **papila dentária** e o órgão dentário formam, em conjunto, o que se denomina de **germe dentário**. A papila dentária, cuja camada de células mais periférica está separada do epitélio interno do esmalte pela lâmina basal, é responsável pela formação da polpa e da dentina do dente. As células ectomesenquimais que envolvem o germe dentário formam uma cápsula membranosa vascularizada, o **folículo dentário**, o qual forma os elementos do periodonto, ou seja, o cemento, o ligamento periodontal, e o osso alveolar, além de formar o tecido conjuntivo da gengiva. As células do epitélio dentário interno do órgão dentário se diferenciam em pré-ameloblastos, os quais amadurecem tornando-se ameloblastos para formar o esmalte. Portanto, à exceção do esmalte, o restante do dente e suas estruturas associadas são derivados de células de origem das cristas neurais.

Durante o estágio em capuz do desenvolvimento dentário, um sólido cordão de células epiteliais, a **lâmina sucedânea**, derivada da lâmina dentária, cresce profundamente em direção ao ectomesênquima. As células na extremidade da lâmina sucedânea proliferam para formar um botão, o predecessor dos **dentes permanentes** que finalmente substituem os **dentes decíduos**, os quais estão

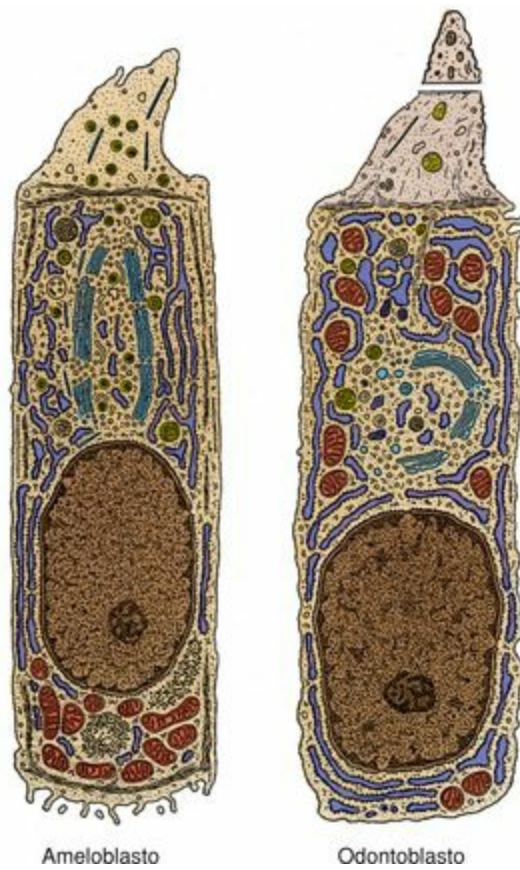
em desenvolvimento. Como existem apenas 20 dentes remanescentes de leite, igual número é formado. Os 12 dentes permanentes restantes, conhecidos como **dentes acessórios** (três molares permanentes em cada quadrante), pelo fato de não substituírem dentes decíduos preexistentes, surgem de extensões posteriores das lâminas dentárias maxilar e mandibular. A formação da extensão direcionada posteriormente das lâminas dentárias originais começa no quinto mês de gestação.

Estágio Campânula e Estágio Aposicional

O estágio de campânula, além das três camadas previamente surgidas no órgão dentário (epitélio dentário externo, retículo estrelado e epitélio dentário interno), apresenta uma quarta camada, o estrato intermediário, por sobre o epitélio dentário interno.

A proliferação das células do germe dentário aumenta em tamanho, e o acúmulo de fluido dentro do órgão do esmalte aumenta sua aparência abaulada. Além disso, sua concavidade se aprofunda e outra camada de células se desenvolve entre o retículo estrelado e o epitélio dentário interno no órgão dentário. Essa nova camada de células é o **estrato intermediário**, e sua aparência complementam o estágio de campânula do desenvolvimento dentário. Devido às mudanças na morfologia do órgão dentário e às mudanças no formato de certas células do germe dentário, esse estágio da odontogênese também pode ser denominado de **estágio de morfodiferenciação e histodiferenciação**.

Como a maioria do fluido dentro do órgão dentário é reabsorvida, grande parte do epitélio dentário externo do órgão do esmalte colapsa sobre o estrato intermediário, trazendo o folículo dentário vascularizado para perto desta nova camada.⁶ A proximidade com os vasos sangüíneos aparentemente leva o estrato intermediário a induzir as células cubóides do epitélio dentário interno do órgão dentário a se diferenciar em pré-ameloblastos, que irão amadurecer, tornando-se células cilíndricas produtoras de esmalte, conhecidas como **ameloblastos** (Fig. 16-6). Em resposta à histodiferenciação das células do epitélio dentário interno do órgão dentário, as células mais periféricas da papila dentária, aquelas em contato com a lâmina basal, também se diferenciam para se tornarem pré-odontoblastos que irão amadurecer em células cilíndricas produtoras de dentina, conhecidas como **odontoblastos**⁷ (Fig. 16-7; veja também a Fig. 16-6).



Ameloblasto

Odontoblasto

Figura 16-6 Um ameloblasto e um odontoblasto. Note que o prolongamento odontoblástico é muito longo e urna grande porção dele foi omitida (*espaço em bronco*).

(De Lentz TL: Cell Fine Structure: An Atlas of Drawings of Whole-Cell Structure. Philadelphia, WB Saunders, 1971.)

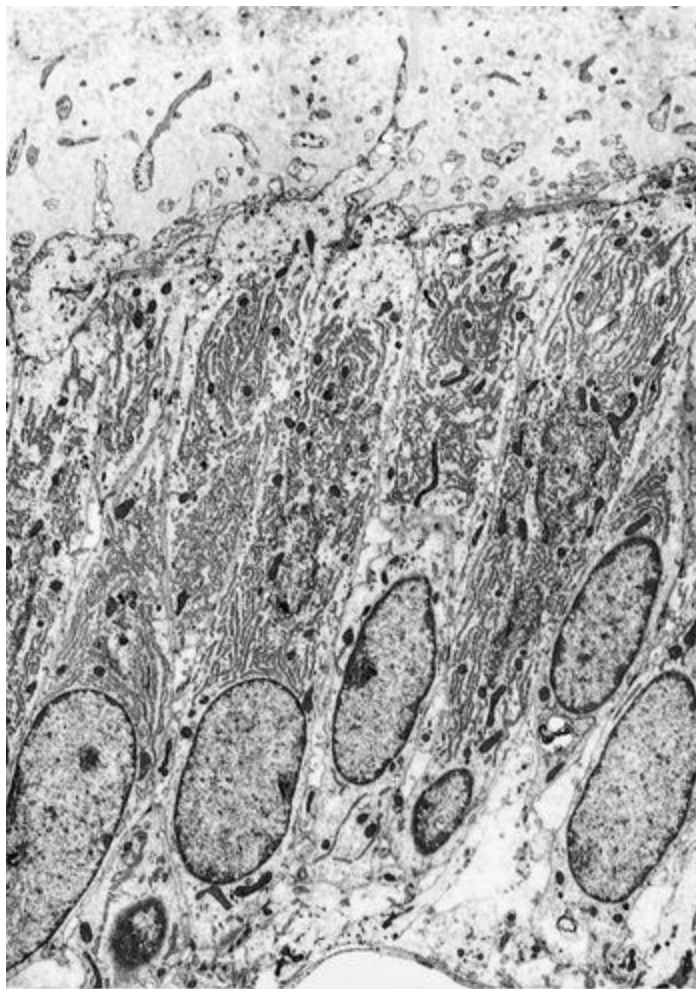


Figura 16-7 Eletromicrografia de odontoblastos de um incisivo de rato (3.416×).

(De Ohshima H, Yoshida S: The relations-hip between odontoblasts and pulp capillaries in the process of enamel-related cementum-related dentin formation in rat incisors. Cell Tissue Res 268:51-63, 1992.)

Logo após os odontoblastos começarem a elaborar a matriz orgânica da dentina, ao nível da lâmina basal, os ameloblastos também iniciam a produção da matriz orgânica do esmalte. A dentina e o esmalte se justapõem um ao outro, e a junção entre eles denomina-se **junção amelo-dentinária (JAD)** (Fig. 16-3). O germe dentário é, agora, considerado como estando no **estágio aposicional** da odontogênese.

Durante a formação da dentina, à medida que os odontoblastos se movem para longe da JAD, eles vão emitindo prolongamentos citoplasmáticos de sua superfície distal, os quais continuam a se alongar. Essas extensões citoplasmáticas, conhecidas como **prolongamentos odontoblásticos**, são cercadas por dentina. Os espaços ocupados pelos prolongamentos odontoblásticos são os túbulos dentinários.

À medida que os ameloblastos secretam a matriz orgânica do esmalte, a região apical destas células fica comprimida pela matriz, formando os **processos de Tomes**. Os ameloblastos então se movem para longe do esmalte recém-formado e a região comprimida se expande de volta ao seu tamanho prévio, e os ameloblastos secretam mais matriz orgânica do esmalte para preencher o espaço que os processos de Tomes ocuparam previamente. Esse bloco de matriz de esmalte recém-formada é conhecido como **prisma** ou **bastão do esmalte**. A natureza cíclica da formação dos

processos de Tomes continua até que a formação do esmalte cesse. À medida que a matriz orgânica da dentina se torna calcificada para formar a dentina, o processo de calcificação se propaga para a matriz orgânica do esmalte, que então passa a ser conhecida como **esmalte**.

Formação da Raiz

A formação da raiz começa após a coroa estar completa e é organizada pela bainha epitelial radicular de Hertwig.

Quando todo o esmalte e a dentina coronal (dentina da coroa) tiverem sido produzidos, o germe dentário entra no próximo estágio da odontogênese, a formação da raiz (ou rizogênese). Os epitélios dentários, interno e externo do órgão dentário, os quais se encontram na alça cervical, proliferam e se alongam, formando uma estrutura semelhante a um manguito, conhecida como **bainha epitelial radicular de Hertwig (BERH)**, a qual circunda células ectomesenquimais localizadas profundamente à coroa em desenvolvimento, formando um alongamento da papila dentária.

A ausência do estrato intermediário associado ao epitélio dentário interno evita que as células desta camada se diferenciem em ameloblastos na BERH; portanto, o esmalte não é formado na superfície da raiz em formação. Entretanto, as células mais periféricas da papila dentária radicular se diferenciam em odontoblastos e começam a elaborar a dentina radicular. Enquanto a BERH se alonga, porções cada vez maiores da raiz continuam a ser formadas e a região de BERH mais próxima da alça cervical começa a se desintegrar, formando perfurações nesta estrutura semelhante a um manguito. As células ectomesenquimais do folículo dentário migram através das aberturas na BERH, se aproximam da dentina recém-formada e se diferenciam em **cementoblastos**. Essas células recém-diferenciadas produzem a matriz orgânica do cimento, a qual subsequente torna-se calcificada e é referida como **cimento**.

O alongamento da raiz é uma consequência do aumento no comprimento da BERH. À medida que a raiz se torna mais longa, a coroa se aproxima do epitélio oral e finalmente erupciona na cavidade oral. Apesar dos dois processos serem simultâneos, a raiz não “empurra” o tecido situado em posição apical a ela; pelo contrário, acredita-se que fibroblastos especializados, os **miofibroblastos**, presentes no folículo dentário, puxam o dente em formação para sua posição apropriada.

Periodonto

Os componentes do periodonto são o ligamento periodontal, o alvéolo e a gengiva.

Ligamento Periodontal

O ligamento periodontal é um tipo de tecido conjuntivo denso não modelado, cujos principais grupos de fibras, compostas de colágeno tipo I, sustentam o dente em seu alvéolo.

O ligamento periodontal está localizado em seu espaço característico, definido como a região entre o cimento da raiz e o osso alveolar ([Fig. 16-1](#) e [Fig. 16-2](#)). O espaço do ligamento periodontal

possui menos de 0,5 mm de largura. Embora esse tecido conjuntivo ricamente vascularizado seja classificado como tecido conjuntivo denso não modelado, ele possui **grupos principais de fibras**, compostos de fibras de **colágeno do tipo I**, que estão dispostas em padrões predeterminados específicos para absorver e contrabalançar as forças da mastigação. As extremidades dos grupos principais de fibras estão inseridas no osso alveolar e no cimento na forma de **fibras de Sharpey**, as quais permitem ao ligamento periodontal sustentar o dente em seu alvéolo (Fig. 16-8).

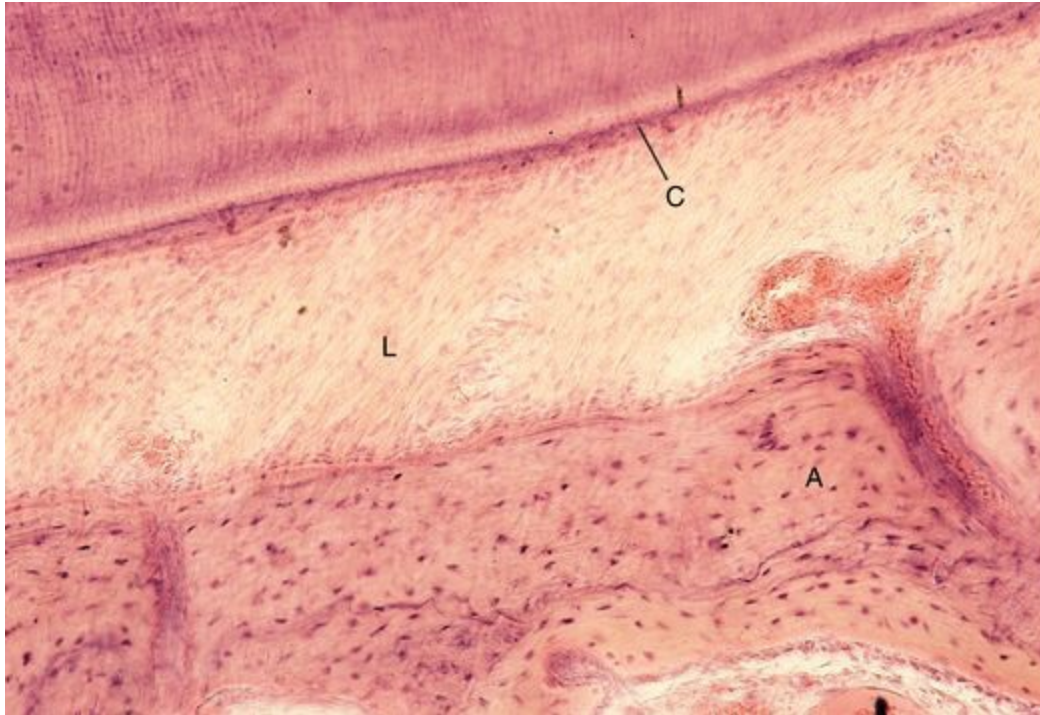


Figura 16-8 Fotomicrografia de uma região de raiz dentária e seu alvéolo. O ligamento periodontal (L) é um tecido conjuntivo denso não modelado, localizado entre o cimento (C) da raiz e o osso alveolar (A) (132×).

Os **fibroblastos** são as células mais abundantes do ligamento periodontal. Essas células não somente produzem o colágeno e componentes intercelulares amorfos do ligamento periodontal, como também promovem a **reabsorção** das fibras colágenas, sendo, portanto, responsáveis pela **alta taxa de renovação do colágeno** no LPD. Além disso, mastócitos, macrófagos, plasmócitos e leucócitos também estão presentes no LPD.

CORRELAÇÕES CLÍNICAS

As fibras proprioceptivas do ligamento periodontal são responsáveis pelo **reflexo mandibular**, uma abertura involuntária da mandíbula quando um indivíduo, de forma inadvertida, morde um alimento de consistência dura. Esse reflexo leva ao relaxamento dos músculos da mastigação e à contração dos músculos responsáveis pela abertura da mandíbula, protegendo, portanto, os dentes de uma possível fratura.

Os nervos do **LPD** incluem: (1) **fibras autônomas**, as quais regulam o diâmetro luminal das arteríolas; (2) **fibras de dor**, que mediam a sensação de dor; e (3) **fibras proprioceptivas**, que são responsáveis pela percepção da orientação espacial.

Osso Alveolar

O alvéolo é a cavidade óssea, delimitada pelo osso alveolar na qual o dente está sustentado pelas fibras do ligamento periodontal.

O processo alveolar, uma continuação óssea da mandíbula e da maxila, é dividido em compartimentos, cada um conhecido como um alvéolo, que abriga a raiz ou, no caso dos dentes multirradiculares, as raízes de um dente. Os alvéolos adjacentes são separados um do outro por um septo ósseo interalveolar. Cada processo alveolar possui três regiões ([Fig. 16-1](#) e [Fig. 16-2](#)). As **tábuas** (ou **placas**) **corticais**, dispostas nas faces lingual e vestibular, formam uma borda firme de suporte composta por tecido ósseo compacto e preenchida por tecido ósseo trabecular, a **esponjosa**. A esponjosa delimita uma fina camada de tecido ósseo compacto, o **osso alveolar propriamente dito**, cuja forma espelha aquela da raiz sustentada por ele.

Artérias nutridoras circulam em canais (conhecidos como canais nutridores) dentro da esponjosa, suprindo o osso alveolar. O osso alveolar propriamente dito, conforme mencionado ser sustentado pela tábua cortical e pela esponjosa, possui numerosas perfurações. Ramos da artéria nutridora, denominados artérias perfurantes, passam da esponjosa para o ligamento periodontal, contribuindo para sua vascularização.

Gengiva

A porção da gengiva está voltada para o dente aderida à superfície de esmalte por um delgado epitélio estratificado pavimentoso não-queratinizado fino, em forma de cunha, conhecido como epitélio juncional.

Uma vez que a gengiva está exposta a ativas forças de fricção, seu epitélio estratificado pavimentoso pode ser totalmente queratinizado (**ortoqueratinizado**) ou parcialmente queratinizado (**paraqueratinizado**) ([Fig. 16-1](#) e [Fig. 16-2](#)). Abaixo do epitélio encontra-se um tecido conjuntivo denso não modelado, cujas fibras de colágeno do tipo I formam grupos de fibras principais que lembram as do ligamento periodontal.

À medida que o epitélio da gengiva se aproxima do dente, ele realiza uma curva em U⁸, prossegue apicalmente (ou seja, em direção à extremidade da raiz) por 1 a 2 mm, e então se liga à superfície do esmalte através da formação de hemidesmossomas. O espaço de 1 a 2 mm de profundidade entre a gengiva e o dente é o sulco gengival.

A região do epitélio gengival que se une à superfície do esmalte é conhecida como **epitélio juncional**, que forma um colar ao redor da região cervical do dente. O epitélio juncional forma uma barreira robusta entre a cavidade oral, rica em bactérias, e o ambiente estéril do tecido conjuntivo gengival. Os principais grupos de fibras da gengiva⁹ auxiliam na aderência do epitélio juncional à

superfície do dente, mantendo a integridade da barreira epitelial, proporcionada pelo epitélio juncional. Essa barreira é uma estrutura em forma de cunha, de aproximadamente 1 mm de comprimento, e possui somente de 35 a 50 células em espessura coronalmente, e cinco a sete células apicalmente.

Palato

O palato, compreendendo o palato duro, o palato mole e a úvula, separa a cavidade oral da cavidade nasal.

As cavidades oral e nasal são separadas uma da outra pelo palato duro e pelo palato mole. O palato duro, posicionado anteriormente, é imóvel e recebe esse nome devido à prateleira óssea que o sustenta. Em contraste, o palato mole é móvel, e seu eixo é ocupado por músculo esquelético, responsável por seus movimentos.

A **mucosa mastigatória** na face oral do **palato duro** é composta por um úmido epitélio estratificado pavimentoso queratinizado (ou paraqueratinizado) recobrimdo um tecido conjuntivo denso não modelado. O tecido conjuntivo da região látero-anterior do palato duro apresenta agregados de tecido adiposo unilocular, enquanto a porção látero-posterior exhibe ácinos mucosos de glândulas salivares menores (glândulas palatinas). A face nasal do palato duro é recoberta por epitélio respiratório, com ocasionais áreas de epitélio estratificado pavimentoso não-queratinizado.

A superfície oral do **palato mole** é recoberta por **mucosa de revestimento**, composta por um úmido epitélio estratificado pavimentoso não-queratinizado e um tecido conjuntivo denso não modelado subjacente que abriga pequenas glândulas salivares mucosas que são contínuas às do palato duro. O epitélio da face nasal, conforme o do palato duro, é do tipo pseudo-estratificado cilíndrico ciliado (epitélio respiratório). A extensão mais posterior do palato mole é a úvula, cuja estrutura histológica é similar à do palato mole, porém seu epitélio é somente do tipo estratificado pavimentoso não-queratinizado. O tecido conjuntivo da úvula também é do tipo denso, não modelado e possui pequenas glândulas salivares mucosas, sendo seu eixo composto de músculo esquelético, responsável por seus movimentos.

Língua

A língua possui três regiões: os dois terços anteriores, o terço posterior e uma raiz.

A língua é a maior estrutura da cavidade oral. Sua extrema mobilidade deve-se à grande massa de fibras musculares esqueléticas entrelaçadas que compõem a maior parte de sua estrutura ([Fig. 16-9](#)). As fibras musculares podem ser classificadas em dois grupos: aquelas que se originam fora da língua, e formam os **músculos extrínsecos**, e aquelas que se originam dentro da língua e se inserem nela, constituindo os **músculos intrínsecos**. Os músculos extrínsecos são responsáveis pelo movimento da língua para dentro e para fora da boca, assim como de lado a lado, enquanto os músculos intrínsecos alteram o formato da língua. Os músculos intrínsecos são organizados em quatro grupos: longitudinais superior e inferior, vertical e transversos.

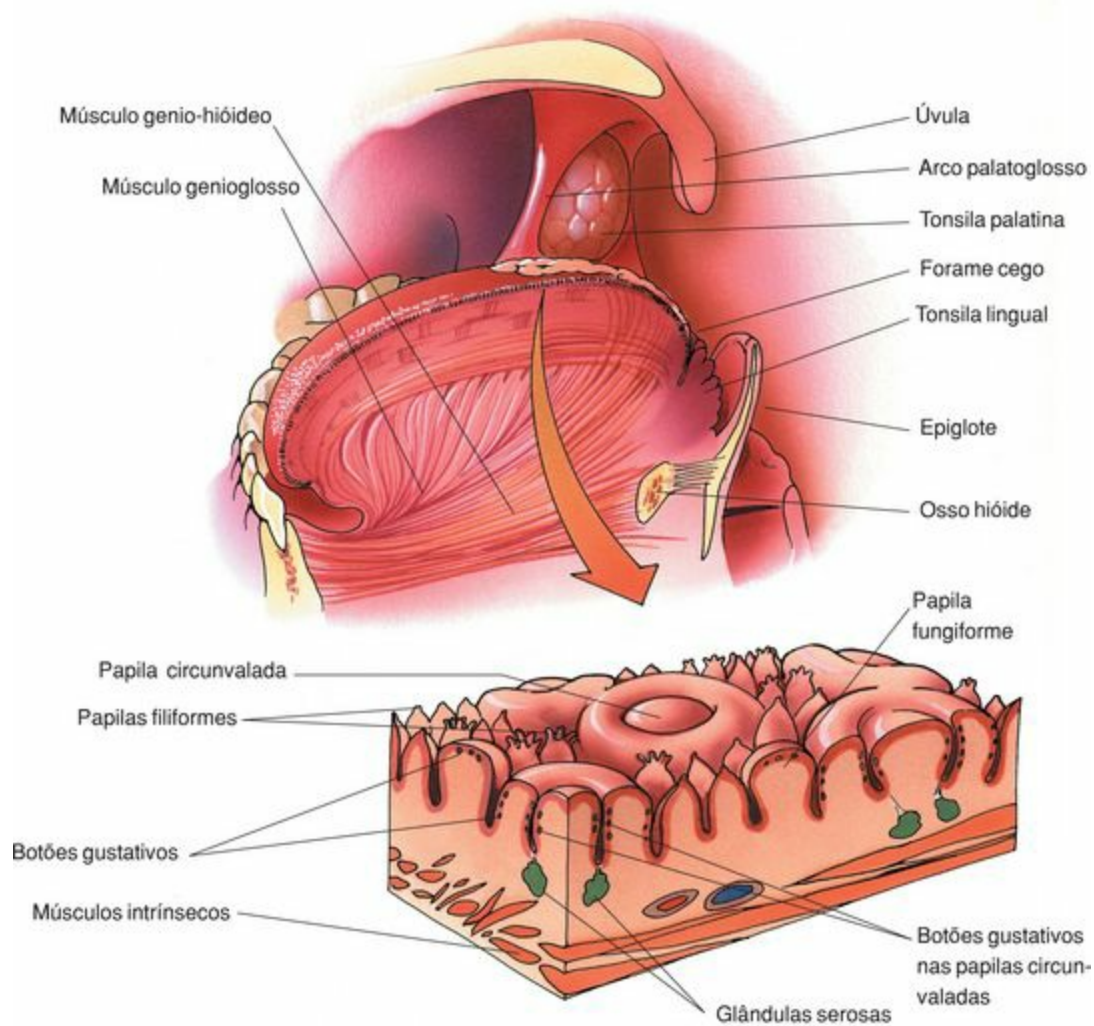


Figura 16-9 A língua e suas papilas linguais.

A língua possui uma superfície dorsal, uma superfície ventral e duas superfícies laterais. Observa-se que a superfície dorsal possui duas regiões desiguais, os **dois terços anteriores**, a parte maior, e o **terço posterior**, a parte menor. As duas regiões são separadas uma da outra por um sulco raso em forma de V, o **sulco terminal**, cujo ápice aponta posteriormente e contém uma concavidade rasa, o **forame cego**.

A superfície dorsal do terço posterior da língua é característica devido à presença da tonsila lingual (Cap. 12). A porção mais posterior da língua é conhecida como **raiz da língua**. Papilas linguais, a maioria das quais se projeta acima da superfície, cobrem os dois terços anteriores da superfície dorsal da língua.

Papilas Linguais

Existem quatro tipos de papilas linguais: filiformes, fungiformes, foliadas e circunvaladas.

Com base em sua estrutura e função, as papilas linguais são de quatro tipos: filiformes, fungiformes, foliadas e circunvaladas (Fig. 16-10; veja também a Fig. 16-9). Elas estão todas localizadas anteriormente ao sulco terminal na superfície dorsal ou lateral da língua.

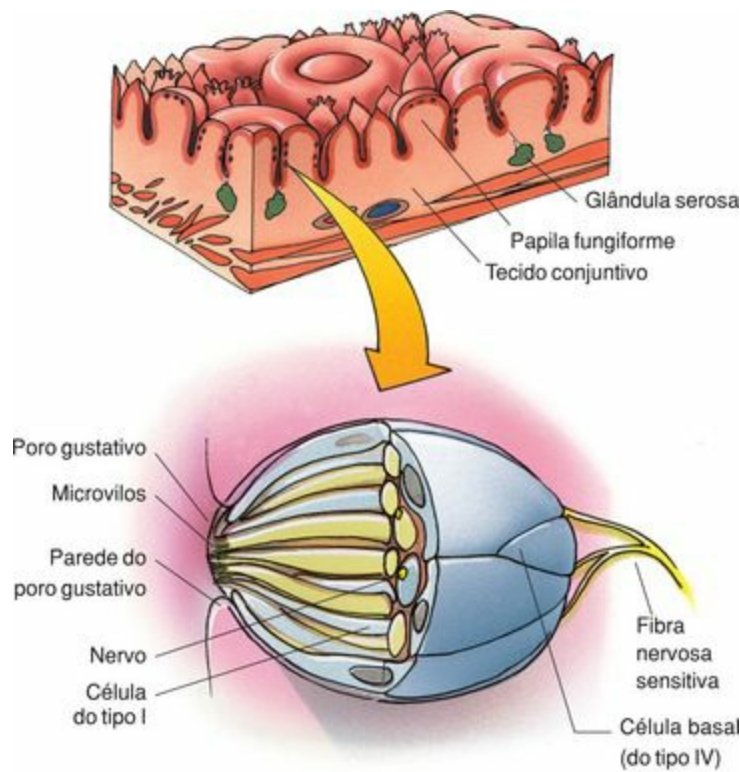


Figura 16-10 Papilas linguais e um botão gustativo.

As numerosas **papilas filiformes** são delicadas estruturas que concedem uma aparência aveludada à superfície dorsal (Fig. 16-9 e Fig. 16-10). Essas papilas são cobertas por epitélio estratificado pavimentoso queratinizado e auxiliam a raspar o alimento de uma superfície. O alto grau de queratinização se torna especialmente aparente no aspecto de lixa da língua do gato. As papilas filiformes não possuem botões gustativos.

Cada **papila fungiforme** se assemelha a um cogumelo cujo pedículo está conectado a uma área mais larga voltada para a superfície da língua (Fig. 16-9 e Fig. 16-10). O revestimento epitelial dessas papilas é estratificado pavimentoso não-queratinizado; deste modo, o sangue que passa através das alças capilares subepiteliais se torna evidente na forma de pontos vermelhos distribuídos aleatoriamente entre as papilas filiformes no dorso da língua. As papilas fungiformes possuem botões gustativos na face dorsal de sua porção mais larga.

As **papilas foliadas** (ou **foliáceas**) estão localizadas ao longo da porção póstero-lateral da língua. Elas aparecem como sulcos verticais, semelhantes às páginas de um livro. Essas papilas possuem botões gustativos funcionais no recém-nascido, porém estes botões gustativos degeneram por volta do segundo ou terceiro ano de vida. Delicados ductos de glândulas salivares menores serosas, caracterizadas como **glândulas de von Ebner**, localizadas no interior da língua, desembocam na base dos sulcos.

Existem de oito a 12 grandes **papilas circunvaladas** em uma organização em forma de V imediatamente anterior ao sulco terminal. Essas papilas estão submersas na superfície da língua, de maneira a estarem cercadas por um sulco revestido por um epitélio, cuja base é perfurada pelos delicados ductos das glândulas de von Ebner (Fig. 16-9 e Fig. 16-10). O revestimento epitelial do sulco e o lado (mas não o dorso) dessas papilas possuem botões gustativos.

BOTÕES GUSTATIVOS

Os botões gustativos (também conhecidos como corpúsculos gustativos) são órgãos sensoriais intraepiteliais que atuam na percepção do paladar. A superfície da língua e a região posterior da cavidade oral possuem aproximadamente 3.000 botões gustativos. Cada botão gustativo, composto de 60 a 80 células fusiformes, é uma estrutura oval, de 70 a 80 μm de comprimento e 30 a 40 μm de largura, sendo nitidamente mais pálido do que o epitélio ao seu redor (Fig. 16-11 e Fig. 16-12; veja também a Fig. 16-10). A estreita extremidade do botão gustativo, localizada na superfície livre do epitélio, se projeta em uma abertura, o **poro gustativo**, delimitado por células epiteliais pavimentosas que se superpõem ao botão gustativo (Fig. 16-12).

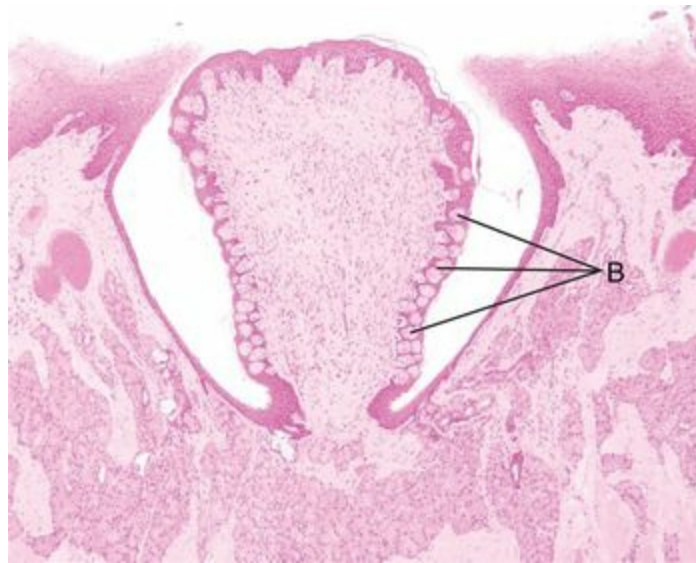


Figura 16-11 Fotomicrografia de botões gustativos de uma papila circunvalada da língua de macaco (497 \times). Os botões gustativos (*B*) estão completamente inseridos no epitélio e parecem ser compostos por vários tipos celulares; no entanto, essas são as mesmas células em diferentes épocas de seu ciclo de vida.

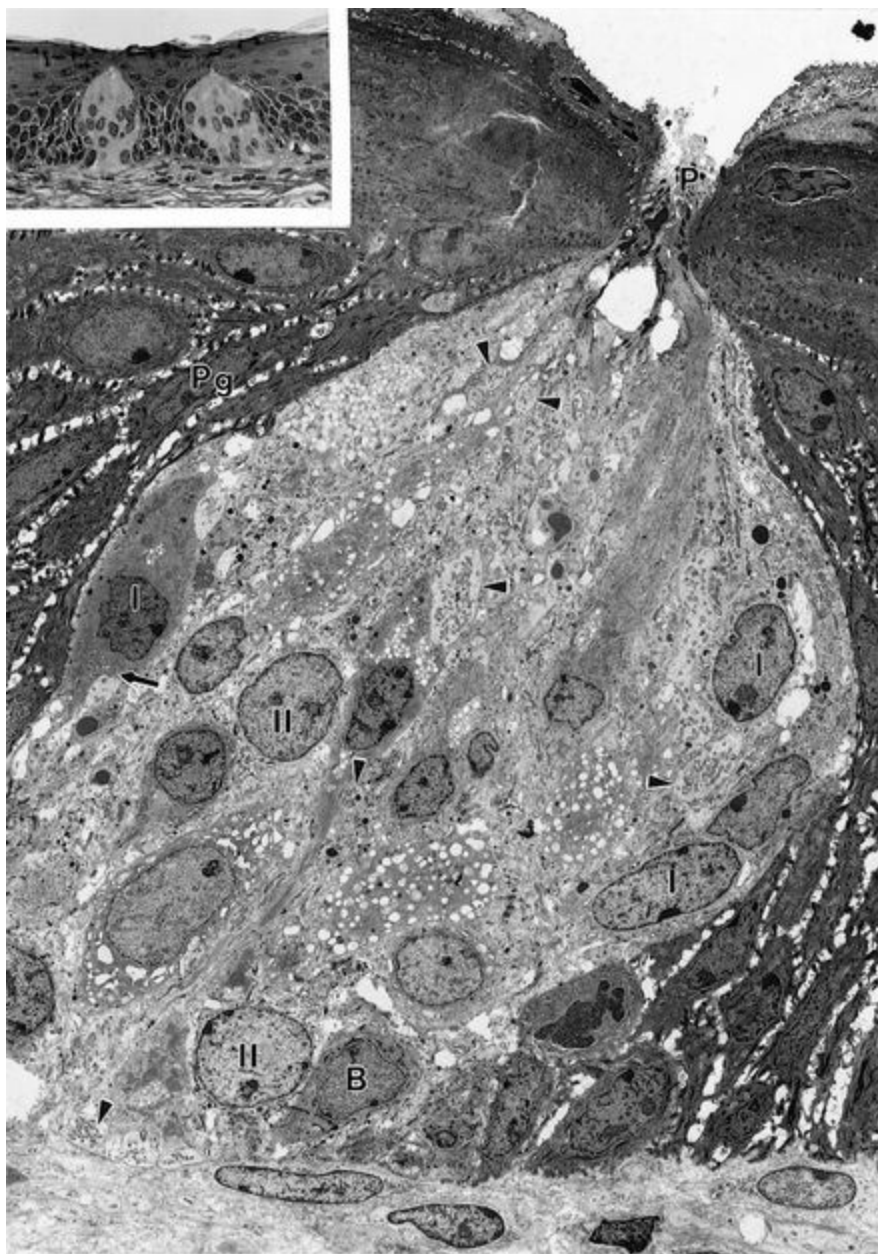


Figura 16-12 Eletromicrografia em pequeno aumento de um botão gustativo da epiglote de um cordeiro (2.353×). B, célula basal; I, célula do tipo I; II, célula do tipo II; P, poro gustativo; Pg, célula perigemal do epitélio estratificado pavimentoso. As *pontas de setas* representam fibras nervosas; a *seta* representa uma estrutura semelhante a uma sinapse entre uma célula do tipo I e uma fibra nervosa.

(De Sweazy RD, Edwards CA, Kapp BM: *Fine structure of taste buds located on the lamb epiglottis. Anat Rec* 238:517-527, 1994.)

Quatro tipos de células constituem o botão gustativo:

Células basais (células do tipo IV);

Células escuras (células do tipo I);

Células claras (células do tipo II);

Células intermediárias (células do tipo III).

A relação entre os vários tipos de células não é clara, embora os pesquisadores concordem que

as células basais funcionam como células de reserva e regeneram as células dos botões gustativos, que possuem uma vida média de aproximadamente 10 dias. A maioria dos investigadores acredita na seguinte progressão: células basais dão origem a células escuras, as quais amadurecem para se tornarem células claras, que se tornam células intermediárias e morrem.

Fibras nervosas entram nos botões gustativos e formam junções sinápticas com células dos tipos I, II e III, indicando que todos os três tipos celulares provavelmente atuam no discernimento do paladar. Cada um desses tipos celulares possui longos microvilos delicados que se projetam a partir do poro gustativo (Fig. 16-12). No passado, esses microvilos observados à microscopia óptica foram denominados de **pêlos gustativos**.

Os gustantes, substâncias químicas dos alimentos dissolvidas na saliva, interagem com canais iônicos ou com receptores localizados nos microvilos das células gustativas, efetuando alterações elétricas nos potenciais de repouso dessas células, resultando na despolarização da célula e iniciando um potencial de ação que é transmitido ao encéfalo, onde os sinais são interpretados como uma sensação gustativa específica. Há cinco sensações gustativas primárias: salgado, doce, amargo, ácido e umami (um gosto saboroso sentido pelos receptores de glutamato). Acredita-se que apesar de todos os botões gustativos poderem discernir cada uma das cinco sensações, cada um se especializa em dois dos cinco sabores. A reação a cada uma dessas modalidades de sabor é devido à presença de canais de íons específicos (salgado e ácido [ou azedo]) e de receptores de membrana acoplados à proteína G (amargo, doce e umami) na membrana plasmática das células do botão gustativo. Recentemente, outro receptor foi localizado no botão gustativo, o CD36, um transportador de ácidos graxos, que possui a habilidade de detectar gorduras, uma vez que alguns indivíduos preferem alimentos que são gordurosos.

O processo da percepção de sabores complexos se deve mais ao aparato olfatório do que aos botões gustativos, como evidenciado pela diminuição na habilidade gustativa de pessoas com congestão nasal devido aos resfriados.

¹ N. do R. C: Tais glândulas salivares menores — que, pela sua localização, são chamadas de glândulas labiais, típicas glândulas tubulosas mucosas (“ácinos mucosos”) — estão situadas em uma zona de tecido conjuntivo localizadas mais profundamente, caracterizada como uma submucosa na face interna do lábio, que já faz parte da mucosa do vestíbulo oral. Não há limite nítido entre a lâmina própria (tecido conjuntivo denso subepitelial da mucosa) e esta área de submucosa, mais próxima ao eixo do lábio (formado principalmente pelo músculo orbicular dos lábios)

² N. do R. O: O cemento é um tecido mineralizado que não faz parte do dente, e a razão disso é de cunho embriológico. Os tecidos dentários (esmalte, dentina e polpa) são de origem do primórdio embriológico dos dentés, ou seja, dos chamados germes dentários. Ao redor dos germes dentários ocorre um tecido de natureza ectomesenquimal, denominado folículo dentário, do qual se originam as estruturas de sustentação do dente; este conjunto de estruturas é denominado periodonto. Pois é deste folículo dentario que o cemento, o ligamento periodontal e o osso alveolar — os componentes do periodonto — se originam.

- ³ N. do R. O: A região apical de um dente é a ponta de sua(s) raiz(es). Nesta região, o cimento é mais espesso, e dotado de células enclausuradas, os cementócitos.
- ⁴ N. do R. C: Segundo relatos recentes, não há descrição sobre a ocorrência de sinapses entre fibras nervosas do plexo de Raschkow e os prolongamentos odontoblásticos. Para maiores detalhes, consulte Nanci, *Ten Cate's Oral Histology. Development, Structure, and Function*, 2003. Mosby, Inc.
- ⁵ N. do R. C. : A estrutura em formato de capuz constitui o órgão dentário (ou órgão do esmalte), cuja porção inferior apresenta uma concavidade que aloja uma projeção cônica de células ectomesenquimais que constitui a papila dentária. Este conjunto (órgão dentário e papila dentária) é circundado por uma camada de células ectomesenquimais em disposição concêntrica, formando o folículo dentário.
- ⁶ N. do R. C.: O retículo estrelado surge como uma estrutura que disponibiliza um espaço para o crescimento da coroa dentária em formação, conforme ocorre a formação da dentina e do esmalte, nessa ordem. Com a ocupação da coroa pelo espaço cedido pelo retículo estrelado, o estrato intermediário (associado ao epitélio dentário interno) vai se aproximando do epitélio dentário externo, e o retículo estrelado, entre os dois epitélios, vai ficando comprimido.
- ⁷ N. do R. C: O epitélio dentário interno é que induz a diferenciação — em primeiro lugar — das células periféricas da papila dentária em odontoblastos. Após a diferenciação dos odontoblastos, que produzem a dentina (o primeiro tecido dentário mineralizado a ser produzido), ocorre então a diferenciação das células do epitélio dentário interno em ameloblastos, que iniciam a produção de esmalte sobre a dentina.
- ⁸ N. do R. C.: Este trecho descreve a passagem da vertente oral da gengiva livre ou marginal (voltada para a cavidade oral, e que apresenta um epitélio estratificado pavimentoso orto ou paraqueratinizado, que é contínuo com o mesmo epitélio que reveste a gengiva inserida) para a vertente dentária da gengiva livre ou marginal (voltada para o esmalte do dente).
- ⁹ N. do R. C.: Estas fibras colágenas formam, na lâmina própria da gengiva marginal, o ligamento gengival.

Sistema Digestivo: Tubo Digestivo

O tubo digestivo, a continuação da cavidade oral, é uma porção tubular do trato digestivo. Nele, os alimentos são agitados, liquefeitos e digeridos; os elementos nutricionais e a água são absorvidos; e seus componentes não-digeríveis são eliminados. O tubo digestivo, que tem cerca de 9 metros de comprimento, é subdividido em regiões morfológicamente conhecidas: o esôfago, o estômago, o intestino delgado (duodeno, jejuno e íleo) e o intestino grosso (ceco, colo, reto, canal anal e apêndice).

Antes de apresentar uma discussão das regiões individuais do trato digestivo, é razoável e preferível descrever o seu plano geral de organização histológica. Uma vez compreendido o esboço geral do tubo digestivo, é mais fácil assimilar as variações sobre este mesmo tema.

PLANO GERAL DO TUBO DIGESTIVO

O tubo digestivo é constituído por quatro camadas concêntricas: mucosa, submucosa, túnica muscular externa e serosa (ou adventícia).

O tubo digestivo é constituído de várias camadas histológicas (Fig. 17-1). Essas camadas são inervadas pelo sistema nervoso entérico e moduladas por nervos simpáticos e parassimpáticos; elas também são supridas por fibras sensitivas.

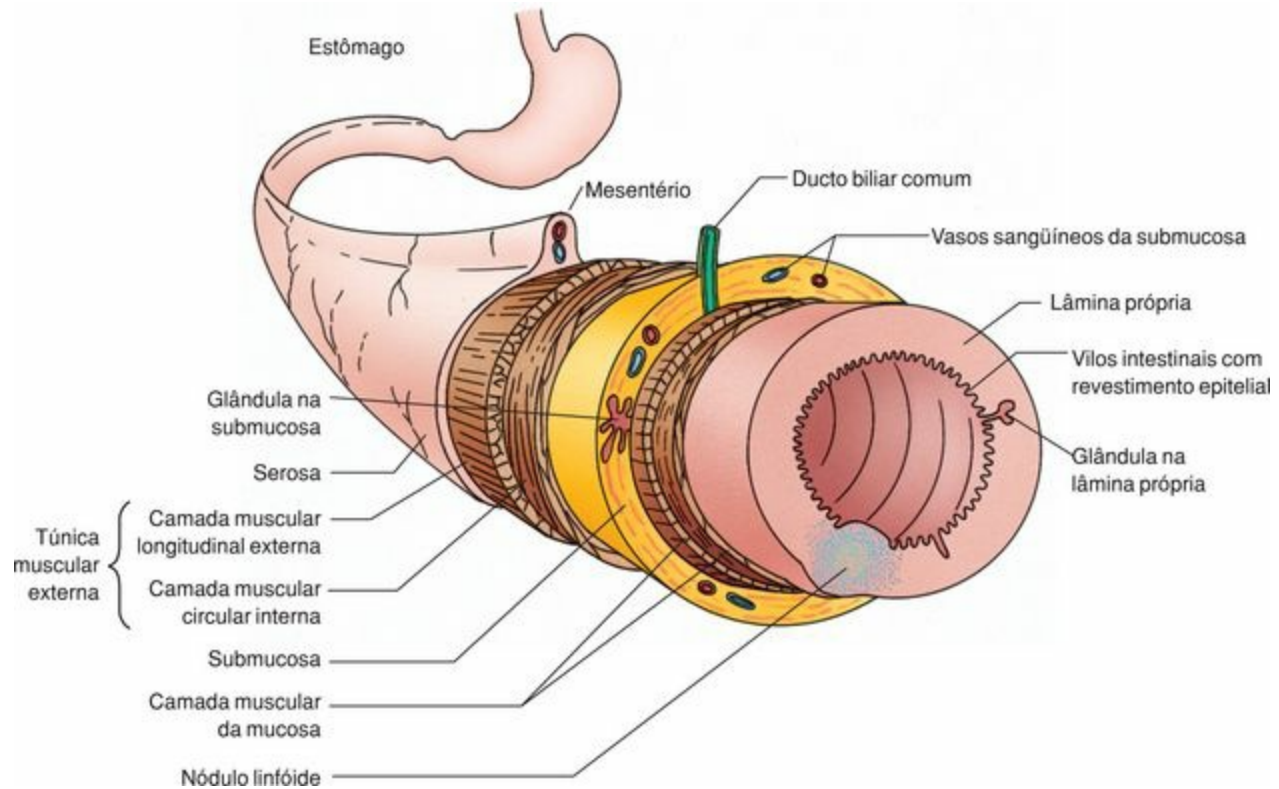


Figura 17-1 Trato digestivo. O conteúdo das camadas está generalizado.

Histologia do Tubo Digestivo

Freqüentemente, a histologia do tubo digestivo é discutida em termos de quatro camadas (ou túnicas) gerais: a mucosa, a submucosa, a muscular externa e a serosa (ou adventícia). Estas camadas são semelhantes ao longo de todo o comprimento do trato digestivo, mas apresentam modificações e especializações regionais.

Mucosa

O lúmen do tubo digestivo é revestido por um **epitélio** e um tecido conjuntivo frouxo subjacente conhecido como **lâmina própria**. Este tecido conjuntivo altamente vascularizado contém glândulas, assim como vasos linfáticos e ocasionais nódulos linfóides, pertencentes ao sistema de tecido linfóide associado a mucosas (MALT). Certas células da lâmina própria são responsáveis pela síntese e liberação de fatores de crescimento que controlam o ciclo celular do epitélio sobrejacente. Circundando essa camada de tecido conjuntivo está a **camada muscular da mucosa**, constituída de uma camada circular interna e uma camada longitudinal externa de músculo liso. O epitélio, a lâmina própria e a camada muscular da mucosa são coletivamente denominados de mucosa.

Submucosa

A mucosa é circundada por uma camada de tecido conjuntivo fibroelástico, mais fibroso que o tecido conjuntivo frouxo da lâmina própria, a submucosa ([Fig. 17-1](#)); esta camada não contém glândulas, exceto no esôfago e no duodeno. A submucosa também possui vasos sanguíneos e linfáticos, assim como um componente do **sistema nervoso entérico** conhecido como **plexo submucoso de Meissner**. Este plexo, que também possui corpos de neurônios pós-ganglionares parassimpáticos, controla a motilidade da mucosa (e, até certo ponto, a motilidade da submucosa) e as atividades secretoras das suas glândulas.

Túnica Muscular Externa

A túnica muscular externa é geralmente constituída de uma camada circular interna e uma camada longitudinal externa, ambas de músculo liso.

A submucosa é revestida por uma espessa camada muscular, a túnica muscular externa, responsável pela **atividade peristáltica**, a qual move o conteúdo do lúmen ao longo do trato digestivo. A túnica muscular externa é constituída de músculo liso (exceto no esôfago e no final do tubo digestivo) e está geralmente organizada em uma camada circular interna e uma camada longitudinal externa. Certas células semelhantes às células musculares lisas, as **células intersticiais de Cajal**, sofrem contrações rítmicas e, por este motivo, são consideradas como os marcapassos para a contração da túnica muscular externa. Um segundo componente do sistema nervoso entérico, conhecido como **plexo mioentérico de Auerbach**, está situado entre estas duas camadas musculares e regula a atividade da túnica muscular externa (e, até certo ponto, a atividade da mucosa). O plexo de Auerbach também possui corpos de neurônios ganglionares parassimpáticos.

A reconstrução tridimensional da camada muscular da mucosa e da túnica muscular externa mostra que tanto a camada circular interna como a camada longitudinal externa tem um arranjo helicoidal. Entretanto, o passo das duas hélices difere; a camada circular interna apresenta uma hélice estreita enquanto a camada longitudinal externa apresenta uma hélice mais ampla.

Serosa e Adventícia

A túnica muscular externa é envolvida por uma delgada camada de tecido conjuntivo que pode ou não ser recoberta pelo epitélio simples pavimentoso do peritônio visceral. Se a região do tubo digestivo é intraperitoneal, ela é recoberta pelo peritônio, e esta cobertura é conhecida como *serosa*. Se o órgão é retroperitoneal, ele fica aderido à parede do corpo por um tecido conjuntivo frouxo, sem revestimento mesotelial, conhecido como *adventícia*.

Inervação do Trato Digestivo

O sistema nervoso entérico, que inerva o tubo digestivo, é modulado pelos sistemas nervosos simpático e parassimpático.

A inervação do tubo digestivo é constituída de duas partes: o sistema nervoso entérico e os componentes simpático e parassimpático. O principal fator controlador é o sistema nervoso entérico, que é autosuficiente; entretanto, suas funções são normalmente modificadas pelos componentes simpático e parassimpático. De fato, se as conexões simpáticas e parassimpáticas para o trato gastrointestinal são cortadas, o tubo digestivo é capaz de executar todas as suas funções sem maiores problemas.

Sistema Nervoso Entérico

O sistema nervoso entérico é independente (auto-suficiente) e constituído de uma sequência de numerosos gânglios conhecidos como plexo submucoso de Meissner e plexo mioentérico de Auerbach.

O trato digestivo possui seu próprio sistema nervoso independente (o sistema nervoso entérico), o qual está presente por toda a extensão do tubo digestivo, do esôfago ao ânus. O sistema nervoso entérico destina-se, desta forma, a controlar as funções secretoras e motoras do tubo digestivo. Os cerca de 100 milhões de neurônios do sistema nervoso entérico estão distribuídos por um grande número de pequenos grupamentos de corpos de neurônios e fibras nervosas associadas, no **plexo mioentérico de Auerbach** e no **plexo submucoso de Meissner**. É interessante notar que o número de neurônios associados ao sistema nervoso entérico é aproximadamente igual ao número total de neurônios da medula espinal, sugerindo que o sistema nervoso entérico é uma entidade excepcionalmente importante. Alguns pesquisadores têm proposto que este deva ser considerado o terceiro componente do sistema nervoso autônomo (simpático, parassimpático e sistema nervoso entérico).

Apesar de terem numerosas interligações, os dois plexos exercem funções diferentes. De um modo geral, a motilidade peristáltica do trato digestivo é controlada pelo plexo mioentérico, enquanto a função secretora e o movimento das mucosas, assim como a regulação do fluxo sanguíneo localizado, são controlados pelo plexo submucoso. Além disso, o plexo mioentérico é relacionado não somente às condições locais, mas também às condições ao longo de grande parte do trato digestivo, enquanto o plexo submucoso cuida primariamente das condições locais, nas vizinhanças do grupo das células nervosas em questão. Como em todas as regras gerais, para esta também há exceções; por este motivo, deve-se ter em mente que há um grande número de interações entre os dois plexos em questão, e tem sido sugerida a possibilidade de controles cruzados.

Na parede do trato digestivo também têm sido descritos **componentes sensitivos**. Eles transmitem informações relativas ao conteúdo luminal, da condição muscular e secretora do trato digestivo para os plexos vizinhos, assim como para os plexos mais distantes do lugar de origem da informação. De fato, alguma informação é transmitida aos gânglios sensitivos, assim como para o sistema nervoso central através de fibras nervosas que acompanham os nervos simpáticos e parassimpáticos do trato digestivo.

Inervação Simpática e Parassimpática do Trato Digestivo

A inervação parassimpática estimula a peristalse, inibe os músculos dos esfíncteres e estimula a atividade secretora; os nervos simpáticos inibem a peristalse e ativa a musculatura dos esfíncteres.

O trato digestivo recebe sua inervação parassimpática através do nervo vago, exceto para o colo descendente e reto, que são inervados pelas fibras provenientes da **região sacral da medula espinal**. A maioria das fibras do nervo vago são fibras sensitivas e levam informações a partir de receptores na mucosa e na musculatura do tubo digestivo para o sistema nervoso central. Frequentemente, respostas às informações são transferidas pelas fibras vagais para o trato digestivo. Este processo é conhecido como **reflexo vagovagal**. As fibras parassimpáticas fazem sinapse com os corpos de neurônios pós-ganglionares parassimpáticos assim como com corpos de neurônios do sistema nervoso entérico de ambos os plexos. A inervação parassimpática é responsável pelo estímulo da secreção pelas glândulas do trato digestivo, assim como pela contração da musculatura lisa.

A inervação simpática provém dos nervos esplâncnicos. As fibras simpáticas são vasomotoras, controlando o fluxo sanguíneo para o tubo digestivo.

Generalizando, pode-se afirmar que a inervação parassimpática **estimula a peristalse, inibe os músculos dos esfíncteres e estimula a atividade secretora**, enquanto a inervação simpática **inibe a peristalse e estimula os músculos dos esfíncteres**.

O restante deste capítulo discute as várias regiões do tubo digestivo e examina como estas diferenciam-se do plano geral descrito.

ESÔFAGO

O esôfago é um tubo muscular, medindo aproximadamente 25 cm de comprimento, que transporta o bolo alimentar (alimento mastigado) da orofaringe para o estômago. Ao longo de toda a sua extensão, sua mucosa apresenta numerosas pregas longitudinais com sulcos intermediários que dão a impressão de seu lúmen estar obstruído; entretanto, quando o esôfago é distendido, as pregas desaparecem e o lúmen torna-se evidente.

Histologia do Esôfago

Mucosa

A mucosa do esôfago é constituída por um epitélio estratificado pavimentoso não-queratinizado, uma lâmina própria fibroelástica e uma camada de músculo liso disposta longitudinalmente, formando a camada muscular da mucosa.

A mucosa do esôfago é constituída de três camadas: epitélio, lâmina própria e camada muscular da mucosa (Fig. 17-2).

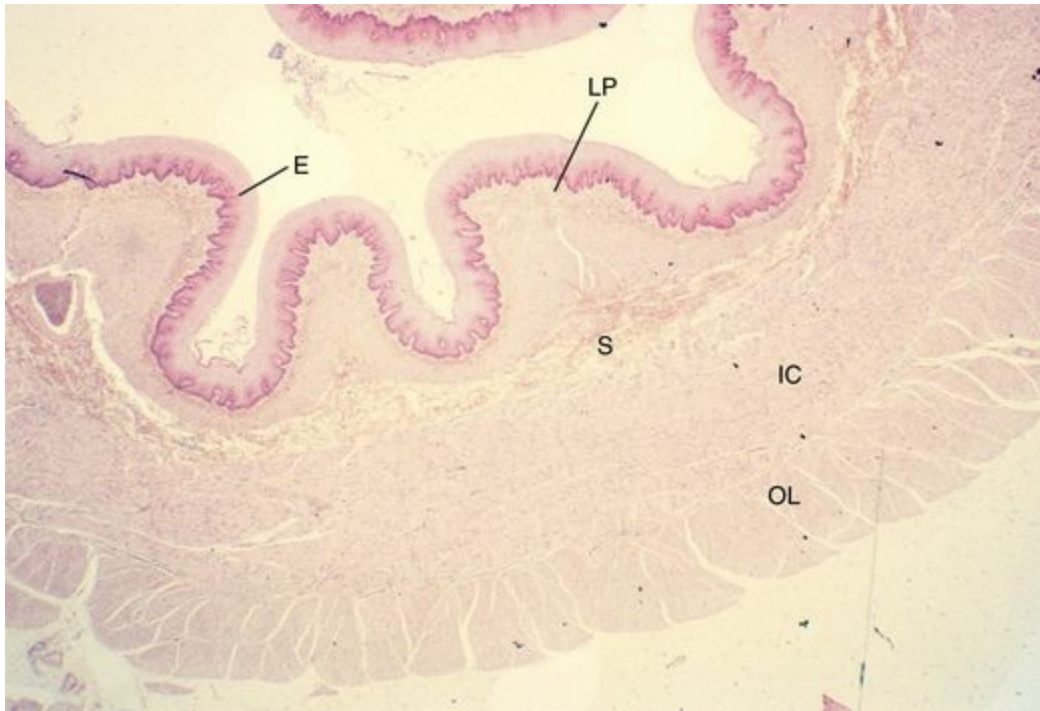


Figura 17-2 Fotomicrografia do esôfago (17×). Note que o lúmen é revestido por um epitélio estratificado pavimentoso nãoqueratinizado relativamente espesso (E) que apresenta um aparelho em rede bem desenvolvido com a lâmina própria subjacente (LP). A submucosa (S) é circundada por uma espessa túnica muscular externa, composta por uma camada muscular circular interna (IC) e uma camada muscular longitudinal externa (OL).

O lúmen do esôfago, revestido por um **epitélio pavimentoso estratificado não-queratinizado** com 0,5 mm de espessura, geralmente encontra-se colabado, abrindo-se somente durante o processo de deglutição. O epitélio apresenta um aparelho em rede bem desenvolvido à medida que se interdigita com o tecido conjuntivo subjacente. O epitélio se regenera de forma mais lenta que o restante do trato gastrointestinal; as células recém-formadas na camada basal alcançam a superfície livre em torno de 3 semanas após sua formação. Dispersas entre os queratinócitos¹ do epitélio estão células apresentadoras de antígenos conhecidas como **células de Langerhans**, que fagocitam e degradam antígenos, reduzindo-os a polipeptídeos menores conhecidos como epítomos. Estas células também sintetizam as moléculas do complexo principal de histocompatibilidade (MHC) da classe II,

associam os epítomos a estas moléculas e expõem o complexo MHC da classe II-epitopo na face externa de sua membrana plasmática. As células de Langerhans migram então para os linfonodos, onde elas apresentam o complexo MHC II-epitopo para os linfócitos ([Cap. 12](#)).

A **lâmina própria** não apresenta nada de especial. Ela apresenta as **glândulas cárdicas esofágicas**, as quais são encontradas em duas regiões do esôfago, um grupo próximo da faringe e o outro próximo à sua junção com o estômago. A lâmina própria também possui ocasionais nódulos linfóides, membros do sistema MALT. A camada **muscular da mucosa** não é usual, pois é constituída de apenas uma camada de fibras musculares lisas orientadas longitudinalmente que vai se tornando mais espessa nas proximidades do estômago.

As glândulas cárdicas esofágicas produzem um muco que cobre o revestimento do esôfago, lubrificando-o para proteger o epitélio à medida que o bolo alimentar passa para o estômago. Como estas glândulas se assemelham às glândulas mucosas da região cárdicas do estômago, alguns pesquisadores sugerem que estas glândulas sejam porções ectópicas do tecido gástrico.

Submucosa

A submucosa do esôfago possui glândulas mucosas conhecidas como glândulas esofágicas propriamente ditas.

A submucosa do esôfago é constituída de tecido conjuntivo fibroelástico, mais fibroso que o tecido conjuntivo frouxo da lâmina própria, que contém as **glândulas esofágicas propriamente ditas**. O esôfago e o duodeno são as duas únicas regiões do tubo digestivo com glândulas na submucosa. Eletromicrografias destas glândulas tubuloacinares indicam que sua porção secretora é constituída de dois tipos de células, células mucosas e células serosas.

As **células mucosas** têm núcleos achatados basais e acúmulos apicais de grânulos de secreção preenchidos com muco. O segundo tipo celular é representado pelas **células serosas**, com núcleos arredondados e centrais. Os grânulos de secreção destas células contêm a proenzima **pepsinogênio** e o agente antibacteriano **lisozima**. Os ductos destas glândulas lançam suas secreções no lúmen do esôfago.

O plexo submucoso está na sua posição de costume dentro da submucosa, nas proximidades da camada circular interna da túnica muscular externa.

Túnica Muscular Externa e Adventícia

A túnica muscular externa do esôfago é constituída de células musculares lisas e células musculares estriadas esqueléticas.

A túnica muscular externa do esôfago está disposta em duas camadas, circular interna e longitudinal externa. Entretanto, estas camadas musculares não são usuais, pois são compostas tanto por fibras musculares lisas quanto por estriadas esqueléticas. A túnica muscular externa do terço superior do esôfago possui essencialmente músculo esquelético; o terço médio possui músculo esquelético e liso; e o terço inferior possui somente fibras musculares lisas. O plexo de Auerbach ocupa sua posição de costume entre as camadas musculares circular interna e longitudinal externa da túnica muscular externa.

O esôfago é coberto por uma **adventícia** até ultrapassar o diafragma, após o qual o órgão é coberto por uma **serosa**.

Histofisiologia do Esôfago

O esôfago não possui nenhum esfíncter anatômico, mas possui dois esfíncteres fisiológicos — o **esfíncter faringoesofágico** e os **esfíncteres gastroesofágicos interno e externo** — que previnem o refluxo do esôfago para a faringe e do estômago para o esôfago, respectivamente. O esfíncter gastroesofágico interno, constituído de fibras musculares lisas, está localizado na região onde o esôfago ultrapassa o diafragma e se une ao estômago. As fibras musculares deste esfíncter mantêm sempre seu tônus, exceto nos momentos em que o bolo alimentar está prestes a passar para o estômago ou quando uma pessoa está vomitando. Além disso, fibras musculares estriadas esqueléticas do diafragma envolvem o esôfago e o fecham durante a inspiração e durante a elevação da pressão intra-abdominal (como ocorre durante a defecação). Um bolo alimentar que entra no esôfago é transportado, por ação peristáltica da túnica muscular externa, para o estômago, a uma velocidade de cerca de 50 mm/s.

CORRELAÇÕES CLÍNICAS

À medida que o esôfago passa pelo diafragma, ele é reforçado por fibras desta estrutura muscular. Em algumas pessoas, o desenvolvimento anormal causa uma brecha no diafragma em torno da parede do esôfago, permitindo a herniação do estômago para a caixa torácica. Esta condição, conhecida como **hérnia de hiato**, enfraquece o esfíncter gastroesofágico, permitindo o refluxo do conteúdo gástrico para o esôfago.

A síndrome de Barrett é, provavelmente, uma condição pré-maligna devida, inicialmente, ao refluxo gastroesofágico. Parte do epitélio estratificado pavimentoso não-queratinizado do esôfago, geralmente na sua região mais inferior, é substituída por epitélio simples cilíndrico semelhante ao revestimento do estômago. Sob o ponto de vista endoscópico, esta área metaplásica é de tonalidade avermelhada, e pelo menos 3 cm do esôfago devem estar envolvidos para que seja considerada a síndrome de Barrett. Se há numerosas manchas avermelhadas na porção inferior do esôfago, uma ressecção esofágica pode ser necessária.

ESTÔMAGO

O estômago é responsável pela formação e processamento do alimento ingerido em um fluido denso e ácido conhecido como quimo.

O estômago, a região mais dilatada do tubo digestivo, é uma estrutura semelhante a um saco que, no indivíduo adulto, possui, em média, um volume de somente 50 mL em repouso; entretanto, ele pode acomodar aproximadamente 1.500 mL de alimento e suco gástrico na sua distensão máxima. À medida que o estômago se expande, sua pressão interna permanece relativamente constante devido ao hormônio **grelina**, que não somente induz a sensação de fome mas também modula o relaxamento receptivo das fibras musculares lisas da túnica muscular externa. O bolo alimentar passa do esôfago para o estômago através da junção gastroesofágica, onde se transforma em um fluido viscoso conhecido como **quimo**. De forma intermitente, o estômago esvaziase enviando pequenas alíquotas do seu conteúdo para o duodeno através do **esfíncter pilórico**. O estômago liquefaz os alimentos, continuando sua digestão através da produção de ácido clorídrico e das enzimas **pepsina**, **renina** e **lipase gástrica**, e através da produção de hormônios parácrinos.

Anatomicamente, o estômago possui uma curvatura menor, côncava, e uma curvatura maior, convexa. A observação macroscópica revela que o estômago possui quatro regiões:

Região Cárdica: uma estreita região logo após a junção gastroesofágica, com 2 a 3 cm de largura.

Fundo: uma região em forma de cúpula à esquerda do esôfago, frequentemente cheia de gás.

Corpo: a maior região, responsável pela formação de quimo.

Antropilórico (região pilórica): uma região afunilada, estreitada, equipada com um espesso esfíncter pilórico que controla a liberação intermitente do quimo para o duodeno.

Histologicamente, o fundo e o corpo são idênticos. Todas as regiões gástricas apresentam **rugas**, pregas longitudinais da mucosa e da submucosa (transversais no antro), as quais desaparecem no estômago distendido. As rugas permitem a expansão do estômago à medida que este se enche com alimento e suco gástrico. Além disso, o revestimento epitelial do estômago invagina-se na mucosa formando as **fossetas** (ou **fovéolas**, ou **criptas**) **gástricas**, as quais são mais rasas na região cárdicas e mais profundas na região pilórica. As fossetas gástricas aumentam a área da superfície do revestimento gástrico. Cerca de cinco a sete **glândulas gástricas** situadas na lâmina própria desembocam no fundo de cada fosseta gástrica.

Histologia do Estômago

A discussão a seguir detalha a região fúndica do estômago (Fig. 17-3), pois a anatomia microscópica de cada uma das demais regiões é uma variação da estrutura histológica da região fúndica.

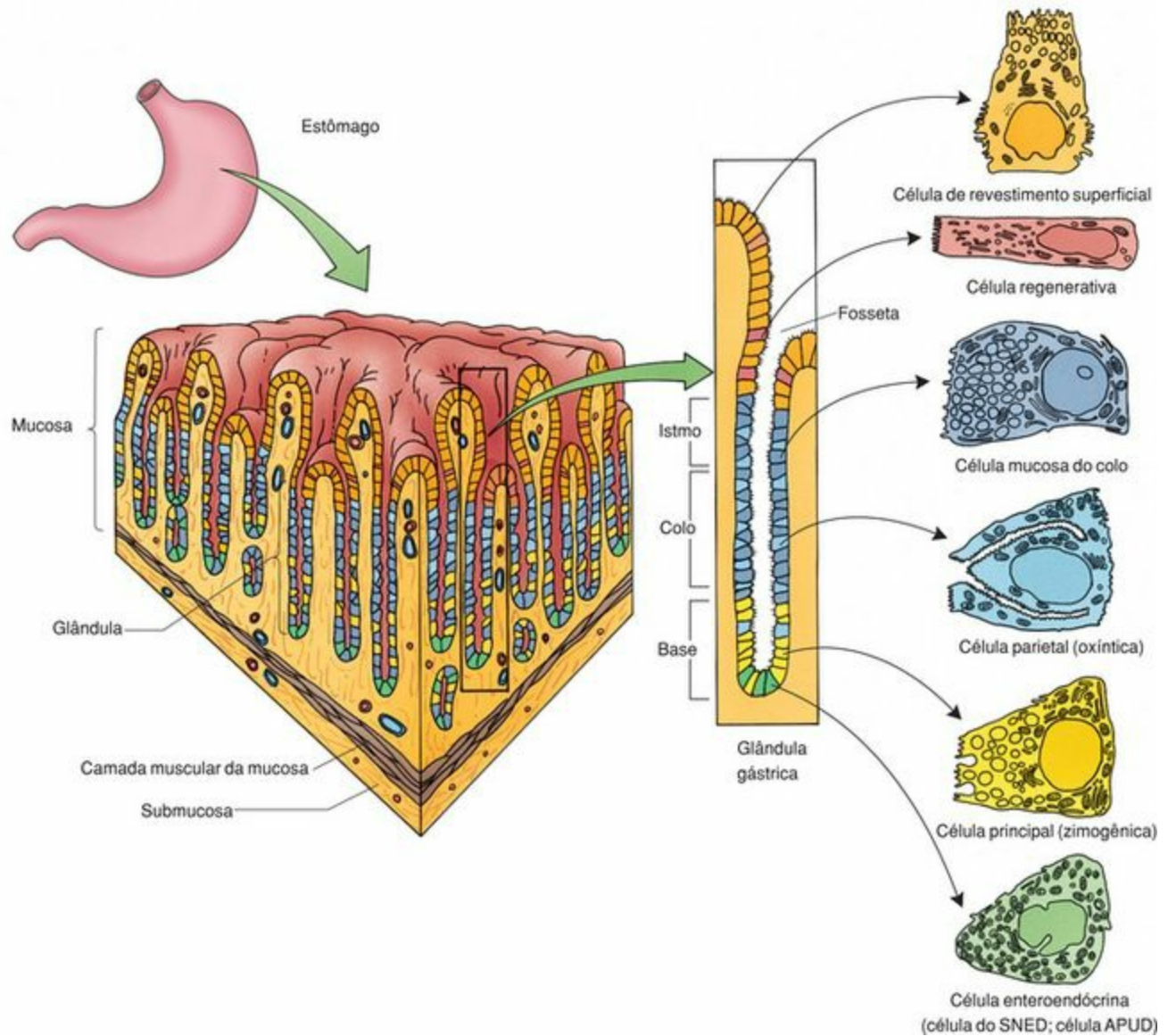


Figura 17-3 Composição celular da região fúndica do estômago e das glândulas fúndicas. As glândulas fúndicas abrem-se no fundo das fossetas gástricas e cada glândula é subdividida em um istmo, um colo e uma base.

Mucosa da Região Fúndica

A mucosa da região fúndica do estômago é constituída de três componentes usuais: (1) um epitélio revestindo o lúmen; (2) um tecido conjuntivo subjacente, a lâmina própria; e (3) as camadas de músculo liso formando a camada muscular da mucosa.

Epitélio do Estômago

O revestimento epitelial do estômago secreta um muco visível que adere e protege o revestimento do estômago.

O lúmen da região fúndica do estômago é revestido por um epitélio simples cilíndrico composto por **células de revestimento superficial**, as quais produzem uma espessa camada de muco, conhecida como **muco visível** (Fig. 17-4A), uma substância semelhante a um gel que adere ao revestimento do estômago protegendo-o da autodigestão. Além do mais, íons bicarbonato aprisionados nesta camada de muco são capazes de manter um pH relativamente neutro na sua interface com a membrana plasmática das células que revestem a superfície, a despeito do pH baixo (ácido) do conteúdo luminal do estômago. As células de revestimento superficial se continuam para o interior das fossetas gástricas, formando seu revestimento epitelial. **Células regenerativas** (células-tronco) também estão presentes na base das fossetas, mas por serem mais numerosas no colo das glândulas gástricas, elas são discutidas juntamente com estas.

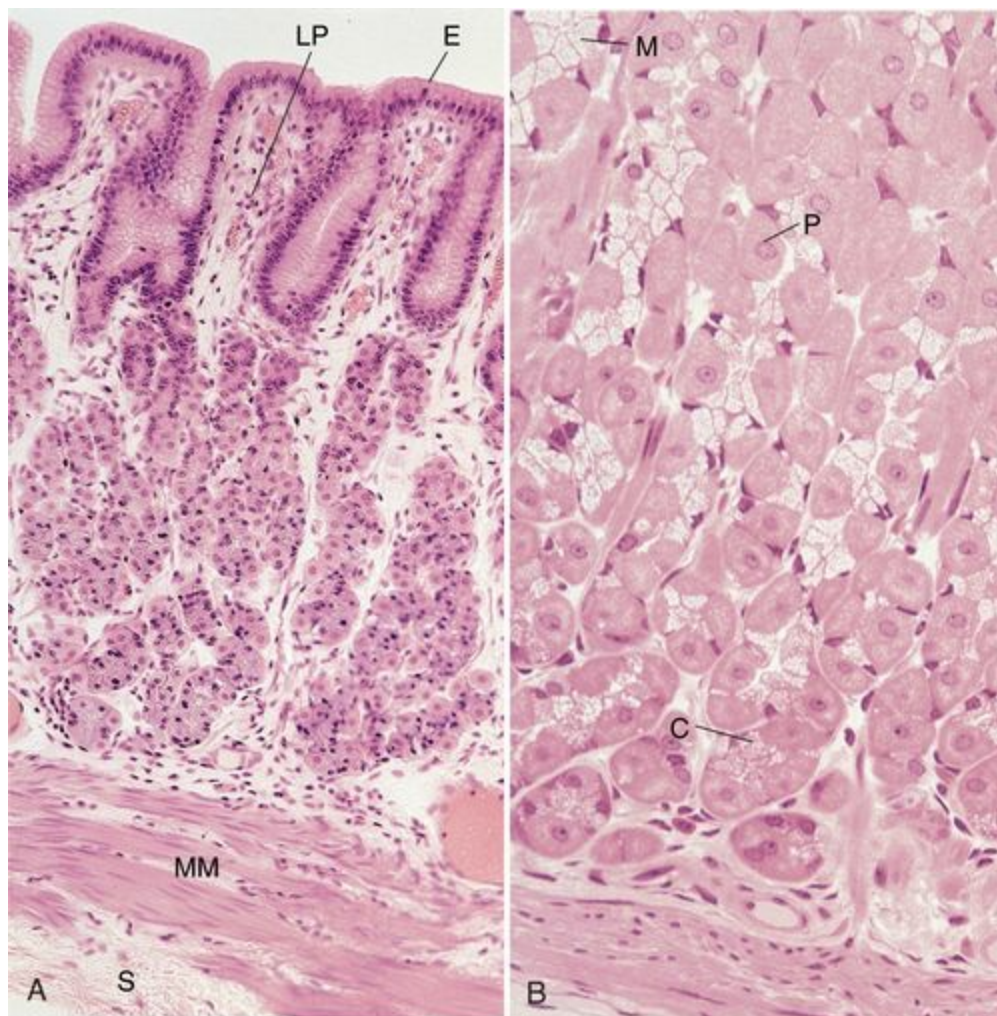


Figura 17-4 A, Fotomicrografia da mucosa da região fúndica do estômago (132×). A mucosa é constituída pelo epitélio simples cilíndrico (E), pela lâmina própria de tecido conjuntivo (LP), e pela camada muscular da mucosa (MM). Uma pequena região da submucosa (S) está evidente no canto inferior esquerdo da fotomicrografia. B, Fotomicrografia das glândulas fúndicas (270×). Note que as glândulas são intimamente compactadas, e grande parte do tecido conjuntivo está restrita a delgadas porções ocupadas pelos capilares. C, células principais (zimogênicas); M, células mucosas do colo; P, células parietais (oxínticas).

Eletromicrografias das células de revestimento superficial mostram na sua superfície apical curtos microvilos espessos, recobertos por glicocálix. Seu citoplasma apical abriga grânulos de secreção contendo uma substância homogênea, o precursor do muco visível (Fig. 17-5). As membranas plasmáticas laterais destas células de revestimento superficial formam intrincadas zônulas de oclusão e zônulas de adesão com as membranas das células vizinhas. O citoplasma situado entre seu núcleo basal e os grânulos de secreção apicais está ocupado principalmente por mitocôndrias e pelas organelas de síntese e acondicionamento de proteínas da célula.

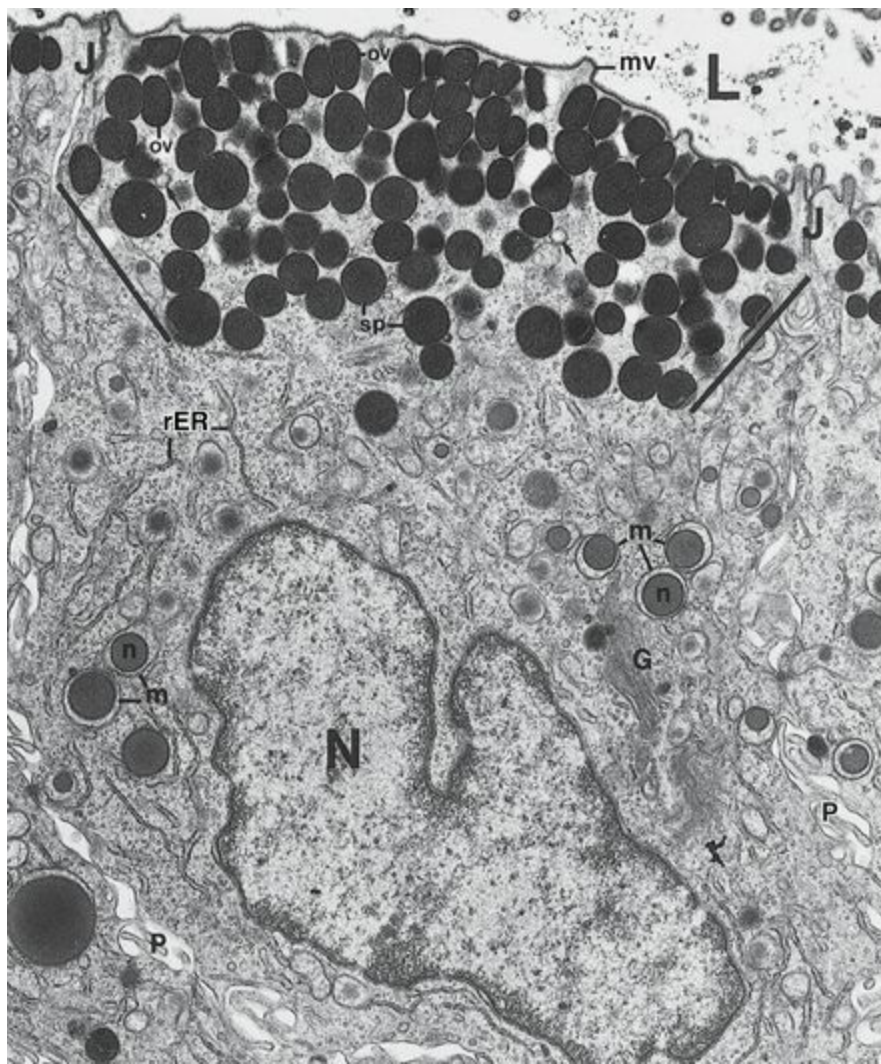


Figura 17-5 Eletromicrografia de uma célula de revestimento superficial do corpo do estômago de um camundongo (11.632×). G, aparelho de Golgi; J, complexo juncional; L, lúmen; m, mitocôndrias exibindo grandes densidades esféricas denominadas nódulos (n); mv, microvilos; N, núcleo; ov, grânulos de secreção ovais; P, projeções intercelulares; rER, retículo endoplasmático granular; sp, grânulos esféricos.

(De Karam SF, Leblond CP: Identifying and counting epithelial cell types in the "corpus" of the mouse stomach. Anat Rec 232:231-246, 1992.)

Lâmina Própria do Estômago

O tecido conjuntivo frouxo altamente vascularizado da lâmina própria possui uma rica população de plasmócitos, linfócitos, mastócitos, fibroblastos e ocasionais células musculares. Grande parte da lâmina própria é ocupada pelos 15 milhões de glândulas gástricas estreitamente unidas, conhecidas como glândulas fúndicas (ou glândulas oxínticas) da região fúndica (Fig. 17-4B).

GLÂNDULAS FÚNDICAS

Cada glândula fúndica estende-se da camada muscular da mucosa à base de uma fosseta gástrica e é subdividida em três regiões: o istmo, o colo e a base, das quais a base é a mais comprida (Fig. 17-3). O epitélio glandular que constitui a glândula fúndica é constituído de seis tipos celulares: (1) células de revestimento superficial, (2) células mucosas do colo, (3) células regenerativas, (4) células parietais (ou células oxínticas), (5) células principais (ou células zimogênicas), e (6) células do sistema neuroendócrino difuso (SNED) (também conhecidas como células enteroendócrinas, e deste grupo também fazem parte as células do sistema APUD, que realizam captura e descarboxilação de precursores de aminas). A distribuição destas células nas três regiões das glândulas é apresentada na Tabela 17-1.

Tabela 17-1 Distribuição dos Tipos Celulares nas Glândulas Fúndicas

Região	Tipos Celulares
Istmo	Células de revestimento superficial e poucas células do SNED
Colo	Células mucosas do colo, células regenerativas, células parietais e poucas células do SNED
Base	Células principais, ocasionais células parietais e poucas células do SNED

SNED, sistema neuroendócrino difuso.

As células de revestimento superficial na região do istmo são semelhantes àsquelas do epitélio descrito anteriormente. A estrutura e função das cinco outras células são descritas a seguir.

Células Mucosas do Colo

As células mucosas do colo produzem muco solúvel que é misturado com o quimo, lubrificando-o e reduzindo seu atrito à medida que se desloca pelo trato digestivo.

As células mucosas do colo são cilíndricas e semelhantes às células de revestimento superficial, mas elas são distorcidas pela pressão exercida pelas células vizinhas. Desta forma, elas também possuem microvilos curtos, além de núcleos basais, e um aparelho de Golgi e retículo endoplasmático granular (REG) bem desenvolvidos (Fig. 17-6). Suas mitocôndrias estão localizadas principalmente na região basal da célula. O citoplasma apical é preenchido por grânulos de secreção contendo um produto de secreção homogêneo, que difere do muco sintetizado pelas células de revestimento superficial; este muco é solúvel e funciona lubrificando o conteúdo gástrico. As membranas laterais das células mucosas do colo também formam zônulas de oclusão e zônulas de adesão com as células vizinhas.

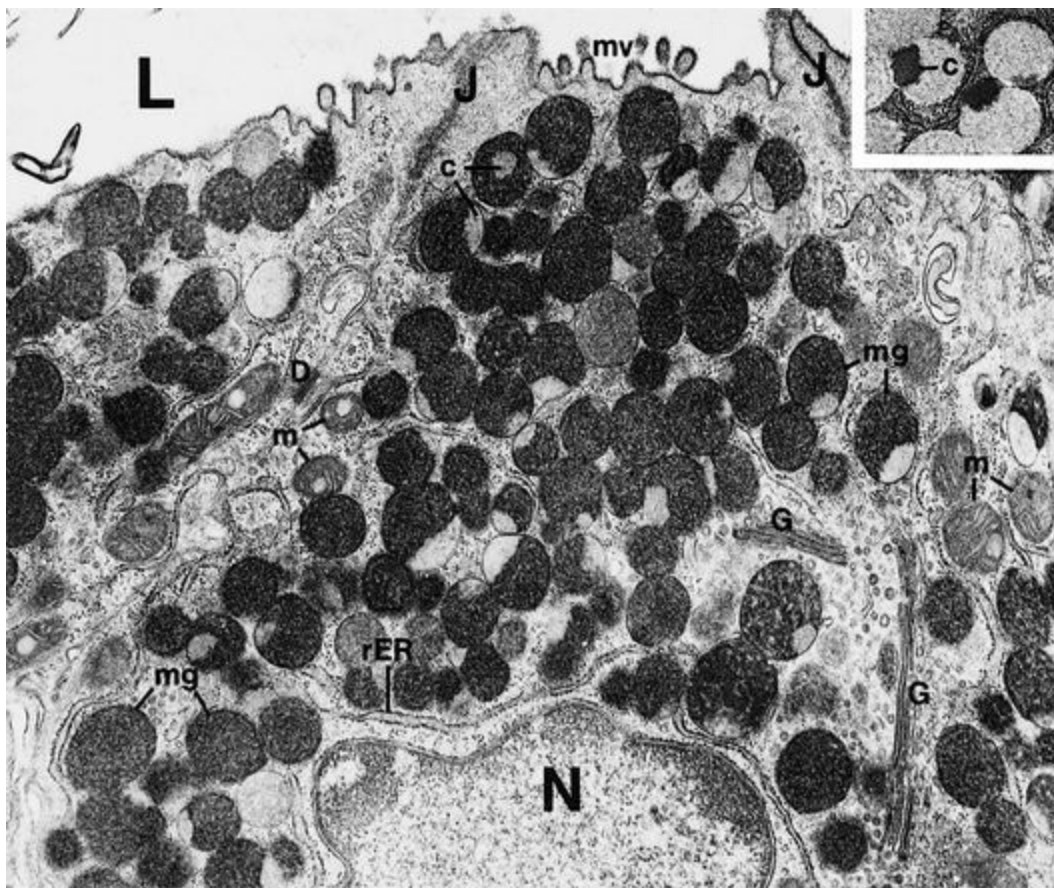


Figura 17-6 Eletromicrografia de uma célula mucosa do colo do corpo do estômago de um camundongo. *Detalhe:* Grânulo de secreção. c, grânulo com densidade central; D, desmossoma; G, aparelho de Golgi; J, complexo juncional; L, lúmen; m, mitocôndrias; mg, grânulos mucosos; mv, microvilos; N, núcleo; rEG, retículo endoplasmático granular.

(De Karam SF, Leblond CP: *Identifying and counting epithelial cell types in the "corpus" of the mouse stomach. Anat Rec* 232:231-246, 1992.)

Células Regenerativas (Células-tronco)

Algumas poucas e delgadas células regenerativas encontram-se entremeadas entre as células mucosas do colo das glândulas fúndicas ([Fig. 17-3](#)). Estas células-tronco cilíndricas não possuem muitas organelas, mas uma rica quantidade de ribossomas. Seus núcleos basais contêm pouca heterocromatina e um grande nucléolo. As membranas laterais destas células também formam zônulas de oclusão e zônulas de adesão com as células vizinhas.

As células regenerativas proliferam para substituir todas as células especializadas que revestem as glândulas fúndicas, as fossetas gástricas e a superfície luminal. As células recém-formadas migram para suas novas localizações tanto para a região profunda da glândula quanto para cima, em direção às fossetas gástricas ou ao revestimento gástrico. As células de revestimento superficial, células do SNED e células mucosas do colo são substituídas a cada 5 a 7 dias; portanto, as células regenerativas possuem uma alta taxa de proliferação.

Células Parietais (ou Oxínticas)

As células parietais produzem o ácido clorídrico e o fator intrínseco gástrico; ambos são liberados no lúmen do estômago.

As células parietais, grandes e arredondadas com formato piramidal, estão localizadas principalmente na metade superior das glândulas fúndicas e apenas ocasionalmente na base (Figs. 17-3 e 17-4). Elas possuem cerca de 20 a 25 µm de diâmetro e estão situadas na periferia da glândula. Estas células produzem o **ácido hidrocloreídrico (HCl)** e o **fator intrínseco gástrico**.

CORRELAÇÕES CLÍNICAS

O **fator intrínseco gástrico**, uma glicoproteína secretada no lúmen do estômago, é necessária para absorção da vitamina B₁₂ pelo íleo. A ausência deste fator resulta em deficiência de vitamina B₁₂ com conseqüente desenvolvimento da **anemia perniciosa**. Como o fígado armazena grandes quantidades de vitamina B₁₂, uma deficiência desta vitamina pode levar muitos meses para se desenvolver após a parada da produção do fator intrínseco gástrico.

As células parietais possuem núcleos arredondados e basais e seu citoplasma é eosinofílico. Sua característica mais marcante é a invaginação de sua membrana plasmática apical para formar profundos **canalículos intracelulares** revestidos por microvilos (Fig. 17-7 e Fig. 17-8). O citoplasma que margeia estes canalículos é ricamente dotado de vesículas tubulares e arredondadas, o **sistema tubulovesicular**. Além disso, as células parietais são ricas em mitocôndrias, cujo volume combinado constitui quase a metade do seu citoplasma. O aparelho responsável pela síntese de proteínas, ou seja, o REG e o aparelho de Golgi, está presente, mas apenas em extensão limitada.

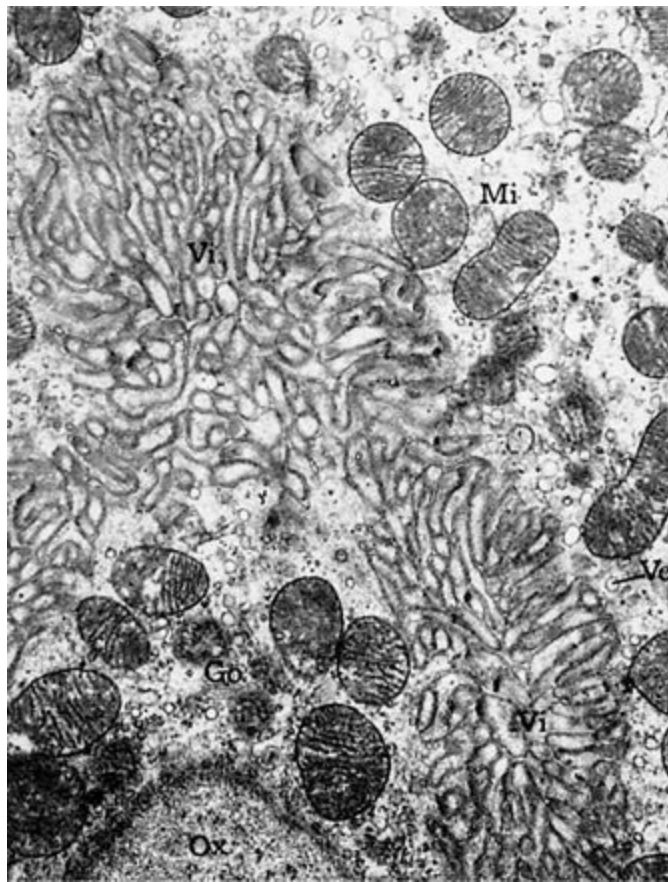


Figura 17-7 Eletromicrografia de uma célula parietal do corpo do estômago de um camundongo (14.000×). Go, aparelho de Golgi; Mi, mitocôndrias; Ox, núcleo de célula parietal; Ve, aparelho tubulovesicular; Vi, microvilos.

(De Rhodin JAG.: An Atlas of Ultrastructure. Philadelphia, WB Saunders, 1963.)

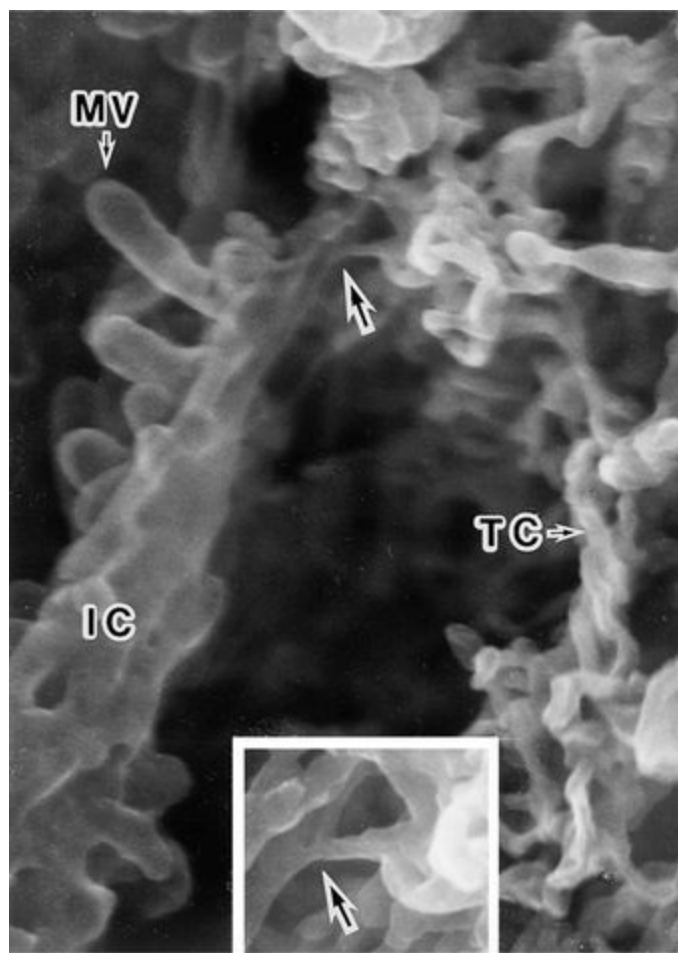


Figura 17-8 Eletromicrografia de varredura da superfície fraturada de uma célula parietal em repouso (50.000×). A matriz citoplasmática foi removida pelo método aldeído-ósmio-DMSO-ósmio (ou método A-ODO), expondo as membranas citoplasmáticas. A rede de túbulos e cisternas (TC) está conectada ao canalículo intracelular (IC) revestido por microvilos (MV). *Detalhe*: Um maior aumento da área indicada pela seta (100.000×).

(De Ogata T, Yamasaki Y: Scanning EM of the resting gastric parietal cells reveals a network of cytoplasmic tubules and cisternae connected to the intracellular canaliculus. Anat Rec 258:15-24, 2000.)

O número de microvilos e a abundância de vesículas do sistema tubulovesicular estão indiretamente relacionados e variam com a atividade secretora de HCl pelas células parietais. Durante esta produção ativa de HCl, o número de microvilos aumenta e o sistema tubulovesicular diminui. Assim, a membrana, sendo armazenada como túbulos e vesículas, é provavelmente utilizada para a formação dos microvilos, aumentando a área da superfície da célula de quatro a cinco vezes, preparando-se para a produção de HCl.

O processo de formação de microvilos requer energia e envolve a polimerização de formas solúveis de actina e miosina em filamentos, os quais então interagem para transportar membranas a partir do sistema tubulovesicular para a dos canalículos intracelulares. As membranas armazenadas possuem um alto conteúdo de H^+, K^+ -ATPase (uma proteína que bombeia prótons do citoplasma para os canalículos intracelulares). A formação do ácido clorídrico é detalhada mais adiante.

Células Principais (ou Zimogênicas)

As células principais produzem as enzimas pepsina (cujo precursor é o pepsinogênio) renina e lipase gástrica, liberando-as na luz do estômago.

A maioria das células na base das glândulas fúndicas são células principais (Figs. 17-3 e 17-4). Estas células cilíndricas apresentam um citoplasma basofílico, núcleos basais e grânulos de secreção apicais contendo a proenzima **pepsinogênio** (assim como a renina e a lipase gástrica). Eletromicrografias de células principais exibem uma grande quantidade de REG, um extenso aparelho de Golgi e numerosos grânulos de secreção apicais entremeados a alguns lisossomas (Fig. 17-9). Curtos microvilos abaulados, cobertos por glicocálix se projetam a partir da superfície apical da célula para o lúmen da glândula.

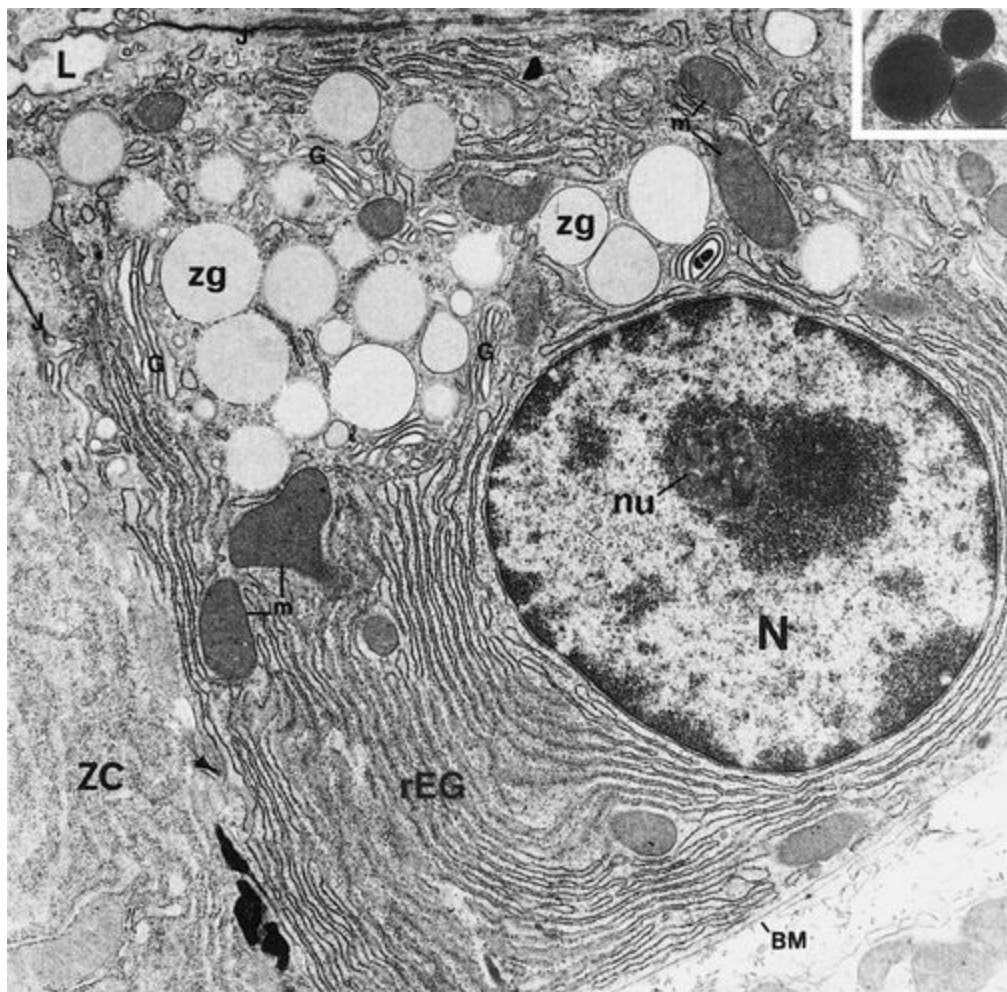


Figura 17-9 Eletromicrografia de uma célula principal do fundo do estômago de um camundongo (11.837×). BM, membrana basal; G, aparelho de Golgi; L, lúmen; m, mitocôndrias; N, núcleo; nu, nucléolo; rEG, retículo endoplasmático granular; ZC, célula principal (zimogênica); zg, grânulos de zimogênio.

(De Karam SF, Leblond CP: *Identifying and counting epithelial cell types in the "corpus" of the mouse stomach. Anat Rec* 232:231-246, 1992.)

A exocitose do pepsinogênio pelas células principais é induzida por estímulos nervosos e hormonais. O estímulo nervoso do nervo vago é o principal contribuinte para a liberação de pepsinogênio. A ligação da **secretina** a receptores na membrana plasmática basal das células principais ativa um sistema de segundo mensageiro que também leva à exocitose do pepsinogênio.

Células do SNED (ou células enteroendócrinas, incluindo células do sistema APUD)

As células do SNED podem ser do tipo aberto ou fechado. Elas produzem hormônios endócrinos, parácrinos e neurócrinos.

Um grupo de pequenas células que estão individualmente dispersas entre as outras células epiteliais da mucosa gástrica é conhecido coletivamente por uma série de nomes:

Células argentafins ou argiróficas, pelo fato de elas se corarem com sais de prata

Células do sistema APUD, porque algumas delas são capazes de captar precursores de aminas e descarboxilálos

Células do SNED, porque são membros do sistema neuroendócrino difuso de células

Células enteroendócrinas, porque elas secretam substâncias semelhantes a hormônios e estão localizadas no epitélio do tubo digestivo (trato alimentar ou gastrointestinal).²

Algumas destas células são individualmente nomeadas de acordo com a substância que elas produzem. Geralmente, um único tipo de célula do SNED secreta um único agente, embora alguns tipos celulares ocasionalmente possam secretar dois agentes diferentes. Existem pelo menos 13 diferentes tipos de células do SNED, dos quais somente alguns estão localizados na mucosa do estômago ([Tabela 17-2](#)). As células do SNED têm sido identificadas não somente no trato digestivo, mas também no sistema respiratório e no pâncreas endócrino. Além disso, alguns dos produtos de secreção sintetizados e liberados pelas células do SNED são idênticos a neurosecreções localizadas no sistema nervoso central. O significado da localização diversa e das substâncias que elas produzem não é completamente conhecido.

Tabela 17-2 Células do Sistema Neuroendócrino Difuso (SNED) e Hormônios do Trato Gastrointestinal

Célula*	Localização	Hormônio Produzido	Tamanho do Grânulo (nm)	Ação Hormonal
A	Estômago e intestino delgado	Glucagon (enteroglucagon)	250	Estimula a glicogenólise pelos hepatócitos, elevando assim os níveis de glicose do sangue
D	Estômago, intestinos delgado e grosso	Somatostatina	350	Inibe a liberação dos hormônios pelas células do SNED em sua vizinhança
EC	Estômago, intestinos delgado e grosso	Serotonina Substância P	300	Aumenta o movimento peristáltico
ECL	Estômago	Histamina	450	Estimula a secreção de HCl
G	Estômago e intestino delgado	Gastrina	300	Estimula a secreção de HCl, a motilidade gástrica (especialmente a contração da região pilórica e o relaxamento do esfíncter pilórico, regulando assim o esvaziamento gástrico) e a proliferação das células regenerativas no corpo do estômago
GL	Estômago, intestinos delgado e grosso	Glicentina	400	Estimula a glicogenólise pelos hepatócitos, elevando assim os níveis de glicose no sangue
I	Intestino delgado	Colecistoquinina	250	Estimula a liberação das enzimas pancreáticas e a contração da vesícula biliar
K	Intestino delgado	Peptídeo inibidor gástrico	350	Inibe a secreção de HCl
Mo	Intestino delgado	Motilina	[—]	Aumenta o peristaltismo intestinal
N	Intestino delgado	Neurotensina	300	Aumenta o fluxo sanguíneo para o fígado e diminui a ação peristáltica dos intestinos delgado e grosso
PP (F)	Estômago e intestino grosso	Polipeptídeo pancreático	180	Estimula a liberação das enzimas pelas células principais; diminui a liberação do HCl pelas células parietais; inibe a liberação do pâncreas e xócrino
S	Intestino delgado	Secretina	200	Estimula a liberação de líquido rico em bicarbonato pelo pâncreas
VIP	Estômago, intestinos delgado e grosso	Peptídeo intestinal vasoativo	[—]	Aumenta a ação peristáltica dos intestinos delgado e grosso e estimula a eliminação de água e íons pelo trato GI

*Esta tabela lista a maioria das células do SNED mais conhecidas.

ECL, célula semelhante à célula enterocromafim; EC, célula enterocromafim; G, célula produtora de gastrina; GI, gastrointestinal; GL, célula produtora de glicentina; HCl, ácido hidrocloreídrico; Mo, célula produtora de motilina; N, célula produtora de neurotensina; PP (F), célula produtora de polipeptídeo pancreático (célula F); VIP, célula produtora de peptídeo intestinal vasoativo.

Eletromicrografias de células do SNED revelam que estas pequenas células, as quais estão apoiadas sobre a lâmina basal, podem ser de dois tipos quanto à sua disposição no epitélio: aquelas que alcançam (do **tipo aberto**) e que não alcançam (do **tipo fechado**) o lúmen do trato gastrointestinal. As células do tipo aberto alcançam o lúmen através de longos e delicados prolongamentos celulares com microvilos, os quais podem servir para monitorar o conteúdo do lúmen do estômago. O citoplasma das células do SNED possui REG e aparelho de Golgi bem desenvolvidos, além de numerosas mitocôndrias. Além disso, pequenos grânulos de secreção são evidentes, dispostos no citoplasma basal na maioria das células (Fig. 17-10).

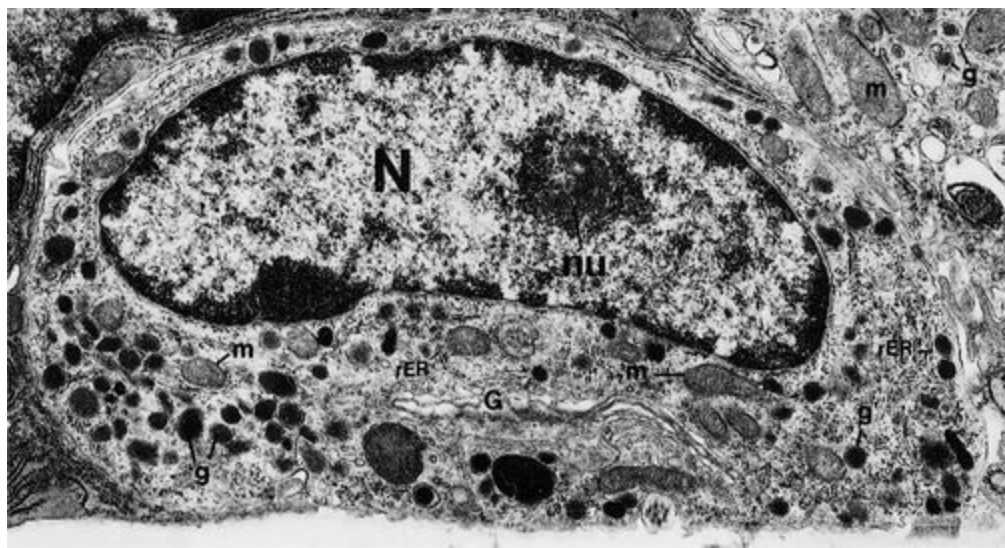


Figura 17-10 Eletromicrografia de uma célula do SNED do corpo do estômago de um camundongo. G, aparelho de Golgi; g, grânulos de secreção; N, núcleo; nu, nucléolo; m, mitocôndrias; rER, retículo endoplasmático granular.

(De Karam SF, Leblond CP: Identifying and counting epithelial cell types in the “corpus” of the mouse stomach. Anat Rec 232: 231-246, 1992.)

Todas as células do SNED liberam o conteúdo dos seus grânulos na superfície basal, em direção à lâmina própria. As substâncias que as células liberam podem percorrer pequenas distâncias no tecido intersticial para agirem em outras células-alvo na vizinhança imediata da célula sinalizadora (efeito parácrino), ou entram na circulação e percorrem distâncias maiores para atingirem sua célula-alvo (efeito endócrino). Além disso, a substância liberada pode ser idêntica a neurosecreções. Por causa destas três possibilidades, alguns pesquisadores têm utilizado os termos **endócrino**, **parácrino** e **neurócrino** para diferenciar as três variações de substâncias secretadas.

Camada Muscular da Mucosa do Estômago

As células musculares lisas que compõem a camada muscular da mucosa estão organizadas em três camadas. As camadas circular interna e longitudinal externa são bem definidas; entretanto, uma ocasional terceira camada, cujas fibras estão dispostas circularmente (circular mais externa), nem sempre está evidente.

Diferenças entre as Mucosas das Regiões Cárdica e Pilórica

A mucosa da **região cárdica** do estômago difere da mucosa da região fúndica. Na região cardíaca, as fossetas gástricas são mais rasas e a base de suas glândulas é altamente contorcida. A população celular das glândulas cárdicas é composta principalmente por células de revestimento superficial, algumas células mucosas do colo, poucas células do SNED e poucas células parietais, *sem apresentar células principais* (Tabela 17-3).

Tabela 17-3 Histologia do Tubo Digestivo

Órgão	Epitélio	Tipos Celulares do Epitélio	Lâmina Própria	Células das Glândulas	Camada Muscular da Mucosa	Submucosa	Muscular Externa	Serosa ou Adventícia
Esôfago	Estratificado pavimentoso não-queratinizado		Glândulas esofágicas cárdicas	Secretoras de muco	Somente camada longitudinal	Glândulas esofágicas propriamente ditas	Circular interna e longitudinal externa	Adventícia (serosa na porção da cavidade abdominal)
Estômago (região cárdica)	Simples cilíndrico	Células de revestimento superficial (sem células caliciformes)	Glândulas cárdicas; fossetas gástricas rasas	Células de revestimento superficial, células mucosas do colo, células regenerativas, células do SNED, células parietais	Circular interna, longitudinal externa e, em alguns lugares, uma circular mais externa	Ausência de glândulas	Obliqua interna, circular média e longitudinal externa	Serosa
Estômago (região fúndica)	Simples cilíndrico	Células de revestimento superficial (sem células caliciformes)	Glândulas fúndicas	Células de revestimento superficial, células mucosas do colo, células parietais, células regenerativas, células principais, células do SNED	Circular interna, longitudinal externa e, em alguns lugares, uma circular mais externa	Ausência de glândulas	Obliqua interna, circular média e longitudinal externa	Serosa
Estômago (região pilórica)	Simples cilíndrico	Células de revestimento superficial (sem células caliciformes)	Glândulas pilóricas; fossetas gástricas profundas	Células mucosas do colo, células de revestimento superficial, células parietais, células regenerativas, células do SNED	Circular interna, longitudinal externa e, em alguns lugares, uma circular mais externa	Ausência de glândulas	Obliqua interna, circular média (bem desenvolvida formando o esfíncter pilórico) e longitudinal externa	Serosa
Duodeno	Simples cilíndrico (com planura estriada e caliciformes)	Células absorptivas superficiais, células caliciformes, células do SNED	Criptas de Lieberkühn	Células absorptivas superficiais, células caliciformes, células regenerativas, células do SNED, células de Paneth	Circular interna, longitudinal externa	Glândulas de Brunner	Circular interna, longitudinal externa	Serosa e adventícia

Jejuno	Simples cilíndrico (com planura estriada e células caliciformes)	Células absorptivas superficiais, células caliciformes, células do SNED	Criptas de Lieberkühn	Células absorptivas superficiais, células caliciformes, células regenerativas, células do SNED, células de Paneth	Circular interna, longitudinal externa	Ausência de glândulas	Circular interna, longitudinal externa	Serosa
Íleo	Simples cilíndrico (com planura estriada e células caliciformes)	Células absorptivas superficiais, células caliciformes, células do SNED	Criptas de Lieberkühn; placas de Peyer	Células absorptivas superficiais, células caliciformes, células regenerativas, células do SNED, células de Paneth	Circular interna, longitudinal externa	Ausência de glândulas (as placas de Peyer podem se estender para o interior desta camada)	Circular interna, longitudinal externa	Serosa
Colo*	Simples cilíndrico (com planura estriada e células caliciformes)	Células absorptivas superficiais, células caliciformes, células do SNED	Criptas de Lieberkühn	Células absorptivas superficiais, células caliciformes, células regenerativas, células do SNED	Circular interna, longitudinal externa	Ausência de glândulas	Circular interna, longitudinal externa modificada formando as ténias do colo	Serosa e adventícia
Reto	Simples cilíndrico (com planura estriada e células caliciformes)	Células absorptivas superficiais, células caliciformes, células do SNED	Criptas de Lieberkühn rasas	Células absorptivas superficiais, células caliciformes, células regenerativas, células do SNED	Circular interna, longitudinal externa	Ausência de glândulas	Circular interna, longitudinal externa	Adventícia
Canal anal	Simples cilíndrico com planura estriada e células caliciformes (terço superior estratificado pavimentoso não queratinizado (terço médio) estratificado pavimentoso queratinizado (terço inferior))		Colunas retais; glândulas circumanais; <i>no ânus</i> : folículos pilosos e glândulas sebáceas		Circular interna, longitudinal externa	Ausência de glândulas; plexos hemorroidários interno e externo	Circular interna (forma o esfíncter anal interno), longitudinal externa (forma o esfíncter anal externo)	Adventícia
Apêndice	Simples cilíndrico (com planura estriada e células caliciformes)	Células absorptivas superficiais, células caliciformes, células do SNED	Criptas de Lieberkühn rasas; nódulos linfóides	Células absorptivas superficiais, células caliciformes, células regenerativas, células do SNED	Circular interna, longitudinal externa	Ausência de glândulas; nódulos linfóides ocasionais; possível infiltração de tecido adiposo	Circular interna, longitudinal externa	Serosa

*Inclui o ceco.

As glândulas da **região pilórica** contêm os mesmos tipos celulares que as glândulas da região cárdica, mas os tipos celulares predominantes na região pilórica são as células mucosas do colo. Além de produzir muco, estas células secretam **lisozima**, uma enzima bactericida. As glândulas pilóricas são altamente contorcidas e tendem a se ramificar. Além disso, as fossetas gástricas na região pilórica são mais profundas que as fossetas das regiões cárdica e fúndica, estendendo-se aproximadamente até a metade da lâmina própria (Fig. 17-11; Tabela 17-3).



Figura 17-11 Fotomicrografia da região pilórica do estômago (132×). As fossetas gástricas são bem mais profundas que nas regiões cárdica ou fúndica do estômago. P, fossetas gástricas; LP, lâmina própria; MM, camada muscular da mucosa.

Submucosa do Estômago

O tecido conjuntivo fibroelástico da submucosa gástrica, geralmente mais fibroso que o tecido conjuntivo frouxo da lâmina própria, possui uma rica rede vascular e linfática que supre e drena os vasos da lâmina própria. A população celular da submucosa parece com a de qualquer tecido conjuntivo propriamente dito. O plexo submucoso está na localização de costume, dentro da submucosa, próximo à túnica muscular externa.

Túnica Muscular Externa

A túnica muscular externa do estômago é constituída de três camadas de músculo liso: a camada oblíqua interna, a camada circular média e a camada longitudinal externa.

As células musculares lisas da túnica muscular externa do estômago estão organizadas em três camadas. A **camada oblíqua interna** não é bem definida, exceto na região cárdica. A **camada circular média** é claramente evidente em toda a extensão do estômago e é especialmente pronunciada na região pilórica, onde forma o **esfíncter pilórico**. A **camada muscular longitudinal externa** é mais evidente na região cárdica e no corpo do estômago, mas pouco desenvolvida no piloro. O plexo mioentérico está localizado entre as camadas circular média e longitudinal externa de músculo liso.

O estômago é inteiramente revestido por uma **serosa**, constituída de uma fina camada de tecido conjuntivo frouxo coberto por um liso e úmido epitélio simples pavimentoso. Esta cobertura externa provê um ambiente quase livre de atrito durante os movimentos de agitação do estômago.

Histofisiologia do Estômago

As células de revestimento e as glândulas do estômago produzem e liberam secreções no lúmen do estômago. Estas secreções são compostas de água, ácido clorídrico, fator intrínseco gástrico, pepsinogênio, renina, lipase gástrica, muco visível e muco solúvel.

As glândulas gástricas produzem aproximadamente 2 a 3 L de suco gástrico por dia. Esta secreção é composta de (1) **água** (derivada do fluido extracelular do tecido conjuntivo intersticial e liberada através das células parietais); (2) **ácido hidróclorídrico (HCl)** e **fator intrínseco gástrico** (produzido pelas células parietais); (3) as enzimas **pepsinogênio, renina e lipase gástrica** (produzidas pelas células principais); (4) o **muco visível**, um conjunto de glicoproteínas (produzida pelas células de revestimento superficial) que forma uma camada de muco que recobre e protege o epitélio do estômago e funciona como um meio ambiente favorável para a bactéria *Helicobacter pylori*, por apresentar um pH mais neutro; e (5) o **muco solúvel**, que se torna parte do conteúdo gástrico (produzido pelas células mucosas do colo). Uma pequena absorção dos produtos da alimentação ocorre no estômago, embora algumas substâncias, como o álcool, possam ser absorvidas pela mucosa gástrica.

As três camadas musculares da túnica muscular externa interagem de tal modo que, durante a contração, o conteúdo do estômago é agitado e misturado, e o alimento ingerido torna-se liquefeito, formando o **quimo**, um fluido viscoso com a consistência de uma sopa de ervilha. A contração independente da camada muscular da mucosa expõe o quimo a toda a área da superfície da mucosa gástrica.

Esvaziamento do Conteúdo Gástrico

Graças à interação entre os neurônios dos plexos mioentérico e submucoso, e principalmente devido ao efeito do hormônio grelina, uma pressão constante é mantida dentro do lúmen do estômago, independente do grau de distensão do órgão. No estômago vazio, o piloro está sempre aberto; entretanto, durante a peristalse, o esfíncter pilórico é fechado. A contração coordenada da túnica muscular externa e o relaxamento momentâneo do esfíncter pilórico permitem o esvaziamento do estômago através da liberação intermitente de pequenas alíquotas do quimo para o duodeno. A frequência na qual o estômago libera o quimo para o duodeno está relacionada à acidez, ao conteúdo calórico e de gorduras, e à osmolaridade do quimo. A produção das ondas peristálticas ocorre de maneira rítmica e é gerada pelo marcapasso gástrico numa frequência de cerca de três por minuto. Receptores no duodeno, em resposta à chegada do quimo, causam um fechamento repentino do esfíncter pilórico e a contração da túnica muscular externa do antro pilórico, lançando o quimo de volta para o corpo do estômago para uma completa mistura com as enzimas digestivas.

Os fatores que facilitam o esvaziamento do estômago são o seu grau de distensão e a ação da **gastrina**, um hormônio que estimula a contração da túnica muscular externa da região pilórica e o relaxamento do esfíncter pilórico. Os fatores que inibem o esvaziamento gástrico incluem a distensão do duodeno; o excesso de gorduras, proteínas ou carboidratos; e o aumento da osmolaridade e acidez excessiva do quimo no duodeno. Estes fatores ativam um mecanismo *de feedback* neuronal através da liberação de colecistoquinina, a qual se contrapõe à ação da gastrina, e estimula a liberação do peptídeo inibidor gástrico, que também inibe as contrações gástricas.

Produção do Ácido Clorídrico (HCl) pelo Estômago

As três fases da produção de ácido clorídrico são a cefálica, a gástrica e a intestinal.

O ácido clorídrico não somente quebra o alimento como também ativa a proenzima pepsinogênio, transformando-a em uma enzima proteolítica ativa, a **pepsina**. Como a pepsina necessita de um pH baixo para a sua atividade, a presença de HCl também fornece as condições ácidas necessárias (pH 1 a 2).

A secreção de HCl ocorre em três fases como resultado de diferentes estímulos:

Fase cefálica: A secreção causada por fatores psicológicos (p. ex., pensamentos, cheiro ou visão de comida; estresse) é induzida por impulsos parassimpáticos trazidos pelo nervo vago, causando a liberação de **acetilcolina**.

Fase gástrica: A secreção resultante da presença de certos alimentos no estômago, assim como da distensão da sua parede é induzida pelos hormônios parácrinos **gastrina** e **histamina** e pela substância neurócrina **acetilcolina**; a gastrina e a histamina são liberadas por células do SNED – células G e células ECL, células semelhantes às células enterocromafins – do estômago, respectivamente, e a acetilcolina é liberada pelo nervo vago.

Fase intestinal: A secreção devido à presença do alimento no intestino delgado é induzida pelo hormônio endócrino **gastrina**, liberado pelas células G do intestino delgado.

Mecanismo de Produção do Ácido Clorídrico pelo Estômago

A produção do ácido clorídrico é iniciada quando a gastrina, a histamina e a acetilcolina ligam-se aos seus respectivos receptores na membrana plasmática basal das células parietais.

As células parietais têm receptores para gastrina, histamina e acetilcolina na sua membrana plasmática de superfície basal. A ligação destas moléculas sinalizadoras aos seus receptores apropriados provoca a síntese e liberação de HCl para o canalículo intracelular. O processo ocorre da seguinte forma (Fig. 17-12):

A enzima **anidrase carbônica** facilita a produção de ácido carbônico (H_2CO_3) (a partir de água [H_2O] e dióxido de carbono [CO_2]), o qual em seguida se dissocia em íons hidrogênio (H^+) e bicarbonato (HCO_3^-) no citoplasma das células parietais.

Uma H^+, K^+ -ATPase, utilizando trifosfato de adenosina (ATP) como fonte de energia, bombeia o H^+ intracelular para fora da célula, lançando-o no canalículo intracelular, e transfere o íon potássio (K^+) do meio extracelular para dentro da célula.

Proteínas carreadoras, utilizando ATP como fonte de energia, bombeiam o K^+ e o íon cloreto (Cl^-) para fora da célula, lançando-o no canalículo intracelular. Desta forma, Cl^- e H^+ entram separadamente ao lúmen do canalículo intracelular, onde se associam como HCL.

O K^+ é ativamente transportado para dentro da célula através membrana plasmática basal, assim como através dos microvilos que se projetam para os canalículos intracelulares, aumentando assim o

nível intracelular de K^+ . A alta concentração de K^+ intracelular força o K^+ a sair da célula através de canais iônicos localizados na membrana plasmática basal e na membrana plasmática dos microvilos. Desta forma, o K^+ é constantemente recirculado para dentro e para fora das células parietais.

A água, proveniente do fluido extracelular, entra na célula parietal e em seguida deixa o citoplasma, entrando no canalículo intracelular como consequência de forças osmóticas geradas pelo movimento dos íons anteriormente descritos. Como o canalículo intracelular é uma extensão do lúmen do estômago, o HCl secretado pelas células parietais entra no lúmen do estômago.

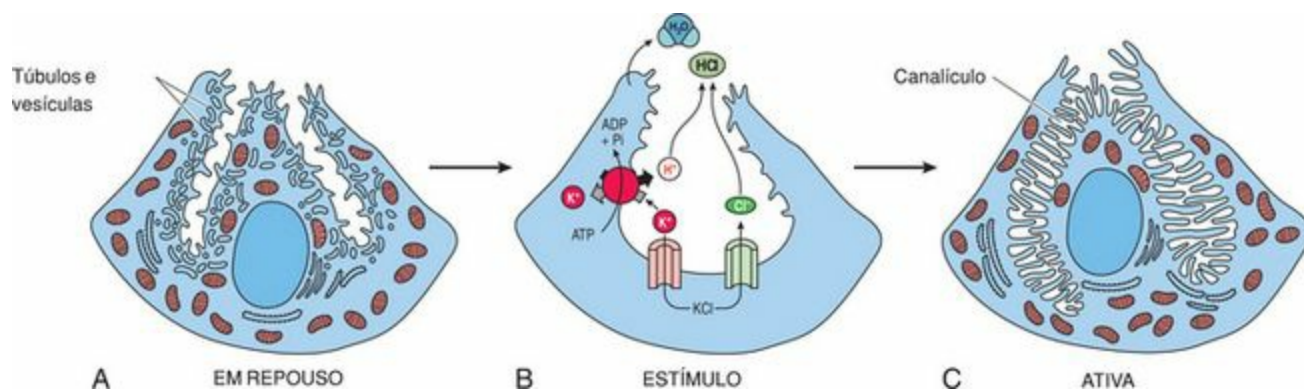


Figura 17-12 Célula parietal. A, Aparelho tubulovesicular bem desenvolvido na célula em repouso. B, Mecanismo de liberação de ácido clorídrico. C, Numerosos microvilos na célula ativa.

O revestimento do estômago é protegido do conteúdo altamente ácido pela atividade de tamponamento do HCO_3^- , presente na camada de muco secretado pelas células de revestimento superficial e, até certo ponto, pelas células mucosas do colo. Adicionalmente, as zônulas de oclusão das células epiteliais impedem o influxo de HCl para a lâmina própria, protegendo assim a mucosa contra lesões. Além disso, evidências sugerem que **prostaglandinas** não somente protegem as células do revestimento do lúmen do estômago, mas também aumentam a circulação local, especialmente quando a integridade da barreira epitelial está comprometida. Este aumento do fluxo sanguíneo remove o H^+ da lâmina própria.

Inibição da Liberação de Ácido Clorídrico

Os hormônios **somatostatina**, **prostaglandina** e **peptídeo inibidor gástrico (GIP)**, inibem a secreção de HCl pelo estômago. A somatostatina atua sobre as células G e células ECL, inibindo suas secreções de gastrina e histamina, respectivamente. A prostaglandina e o GIP agem diretamente sobre as células parietais e inibem sua capacidade de secreção de HCl.

Adicionalmente, a **urogastrona**, produzida pelas glândulas de Brunner do duodeno, atua diretamente sobre as células parietais, inibindo a secreção de HCl.

CORRELAÇÕES CLÍNICAS

A causa mais comum de **úlceras** nos Estados Unidos é, possivelmente, o uso freqüente dos medicamentos antiinflamatórios não-esteroidais **ibuprofeno** e **aspirina**. Ambos inibem a produção de prostaglandinas, impedindo, desta forma, seu efeito protetor sobre o revestimento do estômago. A bactéria *Helicobacter pylori*, que se localiza na camada de muco protetor do epitélio gástrico, também tem sido apontada como um possível fator para a formação de úlceras.

Quase 12% dos relatos de câncer fatais são devidos ao **carcinoma gástrico**, um dos tumores malignos mais comuns do trato gastrointestinal. Embora o câncer possa vir a se localizar em qualquer região do estômago, a pequena curvatura e o antro pilórico são os sítios mais comumente afetados.

INTESTINO DELGADO

O intestino delgado possui três regiões: duodeno, jejuno e íleo.

A digestão começa na cavidade oral e continua no estômago e no intestino delgado, o qual com 7 m é a região mais longa do trato digestivo. O intestino delgado é dividido em três regiões: duodeno, jejuno e íleo. Embora estas regiões sejam histologicamente semelhantes, suas pequenas diferenças permitem a sua identificação.

O intestino delgado digere o material alimentar e absorve os produtos finais do processo digestivo. Para exercer suas funções digestivas, a primeira região do intestino delgado, o duodeno, recebe enzimas e um tampão alcalino do pâncreas e a bile do fígado. Além disso, células epiteliais e glândulas da mucosa produzem tampões e enzimas que facilitam a digestão.

Características Histológicas Comuns

Como as três regiões do intestino delgado são histologicamente semelhantes, suas características comuns são primeiramente descritas. Após esta discussão, variações deste plano serão descritas para cada segmento ([Tabela 17-3](#)), e em seguida os aspectos funcionais serão considerados.

Modificações da Superfície Luminal

A área da superfície do lúmen intestinal é ampliada pela formação de pregas circulares, vilos, microvilos e criptas de Lieberkühn.

A superfície luminal do intestino delgado é modificada para ampliar sua área de superfície. Três tipos de modificações são encontrados:

As **pregas circulares (valvas de Kerckring)** são pregas transversais da submucosa e da mucosa que formam elevações semicirculares ou helicoidais, algumas chegando a ter 8 mm de altura e 5 cm de comprimento. Ao contrário das rugas do estômago, estas pregas são estruturas permanentes do duodeno e do jejuno e terminam na metade proximal do íleo. Elas não somente aumentam a área da superfície do intestino delgado, mas também diminuem a velocidade do movimento do quimo ao longo do trato intestinal.

Os **vilos (ou vilosidade)** são protrusões digitiformes ou foliáceas da lâmina própria cobertas pelo epitélio. O eixo de cada vilos contém alças capilares, um canal linfático que termina em fundo cego (**quilífero central**), e algumas fibras musculares lisas, imersas em tecido conjuntivo frouxo rico em células linfóides. Os vilos são estruturas permanentes agrupadas de 10 a 40 por mm^2 (Figs. 17-13 a 17-15). Eles são mais numerosos no duodeno que no jejuno ou no íleo, e sua altura diminui de 1,5 mm no duodeno para cerca de 0,5 mm no íleo. Estas delicadas estruturas conferem uma aparência aveludada ao revestimento do órgão *in vivo*. Os vilos aumentam cerca de 10 vezes a área da superfície do intestino delgado.

Os **microvilos (ou microvilosidades)** são especializações da membrana plasmática apical das células epiteliais que revestem os vilos intestinais e aumentam cerca de 20 vezes a área de superfície do intestino delgado.

Assim, estes três tipos de modificações da superfície intestinal aumentam cerca de 400 a 600 vezes a área de superfície total disponível para a absorção dos nutrientes.

As invaginações do epitélio para o interior da lâmina própria por entre os vilos formam as glândulas intestinais, ou **criptas de Lieberkühn**, as quais também aumentam a área de superfície do intestino delgado.

Mucosa Intestinal

A mucosa do intestino delgado é composta pelas três camadas usuais: um epitélio simples cilíndrico, a lâmina própria e a camada muscular da mucosa.

Epitélio

O epitélio simples cilíndrico recobre os vilos e a superfície dos espaços entre os vilos, e é constituído de células absortivas superficiais, células caliciformes e células do SNED.

CÉLULAS ABSORTIVAS SUPERFICIAIS

As células absortivas superficiais são células cilíndricas altas que participam da etapa final da digestão e absorção de água e nutrientes.

As células mais numerosas do epitélio são as células absortivas superficiais (Fig. 17-16; veja também as Fig. 17-13 e Fig. 17-15). Elas são células altas, com cerca de 25 μm de comprimento, com núcleos ovais localizados no citoplasma basal. Sua superfície apical apresenta uma **planura estriada**, e, em boas preparações histológicas, também são evidentes as barras terminais. As principais funções destas células são a digestão terminal e a absorção de água e nutrientes. Além disso, estas células reesterificam ácidos graxos em triglicerídeos, formam quilomícrons e transportam a maior parte dos nutrientes absorvidos para a lâmina própria, visando a distribuição para o restante do corpo. O processo de absorção é discutido mais adiante neste capítulo.

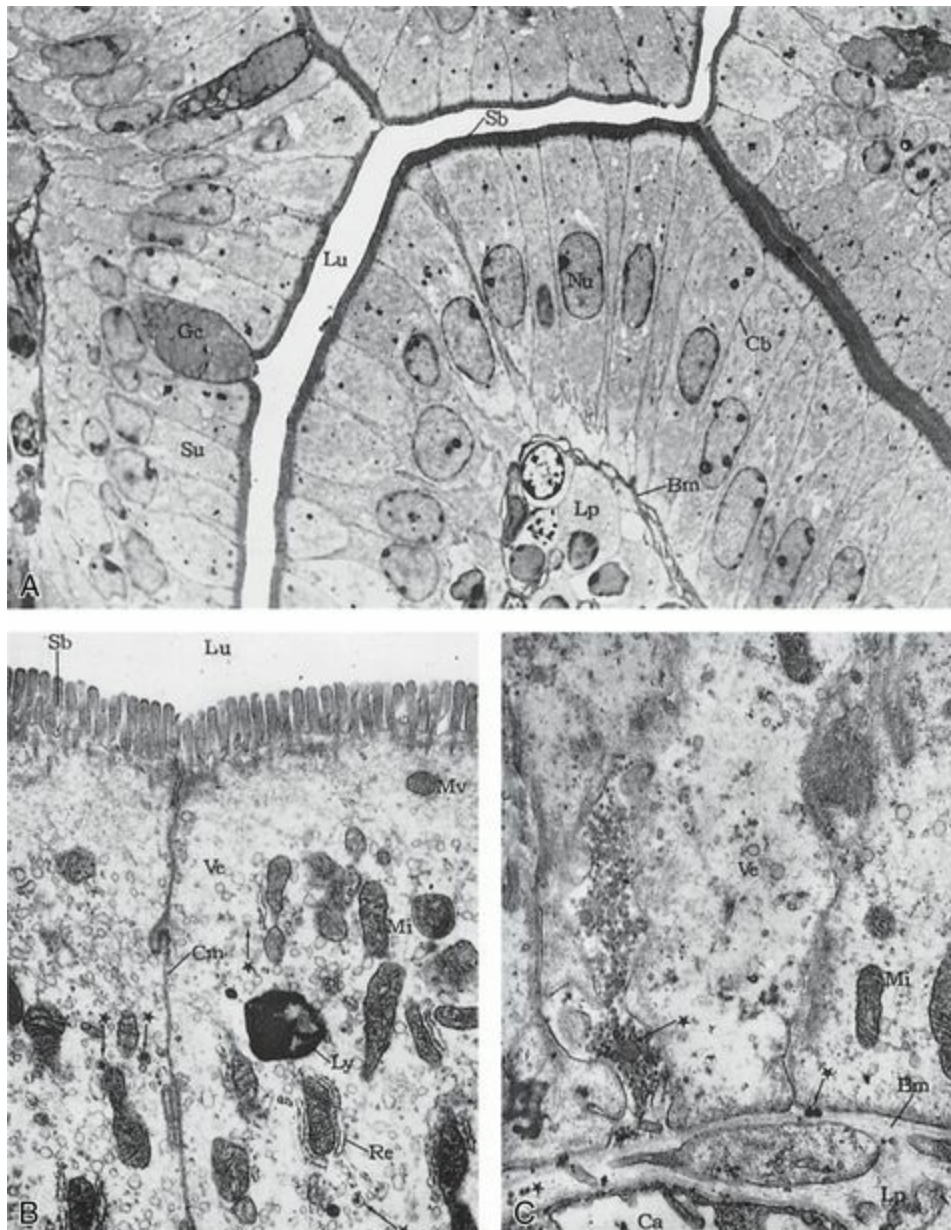


Figura 17-16 Células absortivas superficiais de um vilão do jejuno de um camundongo. A, Eletromicrografia de pequeno aumento mostrando duas células caliciformes (Gc) e numerosas

células absorptivas superficiais (Su) (1.744×). Note a planura estriada (Sb) voltada para o lúmen (Lu). Os núcleos (Nu) e os limites celulares (Cb) são bem evidentes. Observe também que o epitélio está separado da lâmina própria por uma membrana basal bem definida (Bm). **B**, Uma eletromicrografia de maior aumento de duas células absorptivas superficiais adjacentes (10.500×). A planura estriada (Sb) é nitidamente composta por numerosos microvilos que se projetam para o lúmen (Lu). As membranas plasmáticas adjacentes (Cm) estão próximas uma da outra. Mi, mitocôndrias; Ly, lisossomas; Re, retículo endoplasmático granular; Ve, vesículas; o *asterisco* indica gotículas de lipídios revestidas por membrana. **C**, Eletromicrografia do citoplasma basal das células absorptivas superficiais (11.200×). Bm, membrana basal; Lp, lâmina própria; Mi, mitocôndrias; Ve, vesículas; o *asterisco* indica os quilomícrons.

(De Rhodin JAG: *An Atlas of Ultrastructure*. Philadelphia, WB Saunders, 1963.)

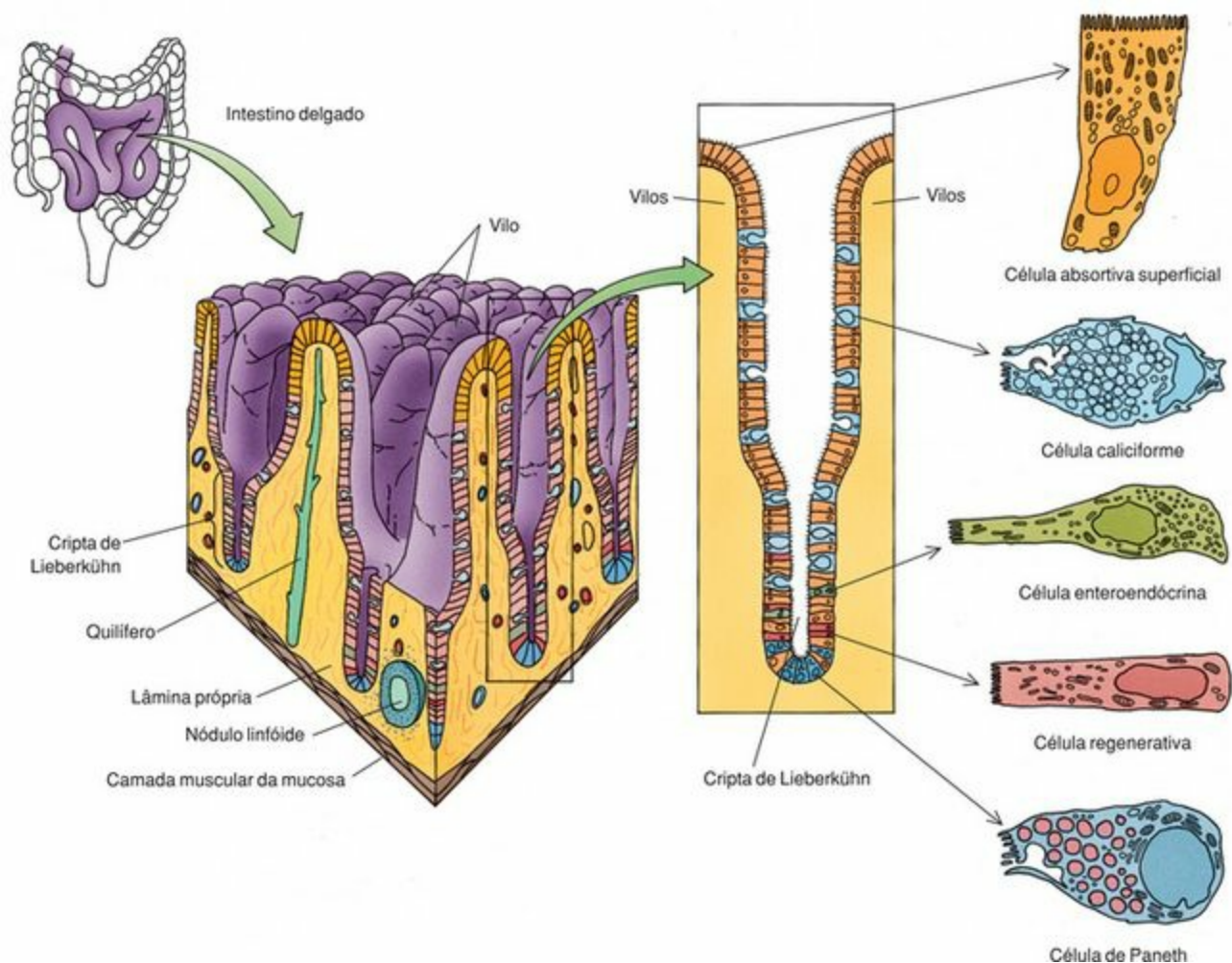


Figura 17-13 Mucosa, vilos, criptas de Lieberkühn e células componentes da mucosa do intestino delgado. Note que as criptas de Lieberkühn se abrem para os espaços entre as vilosidades. Há um nódulo linfóide solitário na lâmina própria.

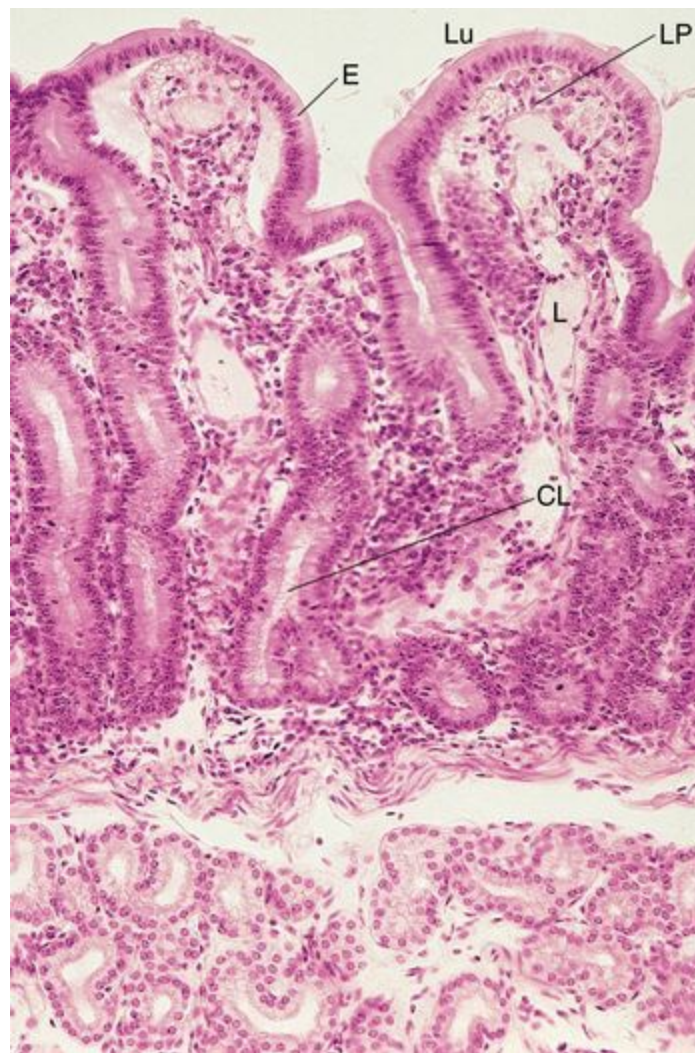


Figura 17-15 Fotomicrografia da mucosa duodenal mostrando o epitélio simples cilíndrico (E), a lâmina própria celularizada (LP) com seus quilíferos (L) no centro dos vilos e a camada muscular da mucosa (132×). A submucosa contém as glândulas de Brunner, uma clara indicação de que este é um corte do duodeno. CL, criptas de Lieberkühn; Lu, lúmen.

Eletromicrografias de células absortivas superficiais mostram que elas apresentam cerca de 3.000 **microvilos**, com aproximadamente 1 µm de comprimento, cujas pontas são cobertas por uma espessa camada de **glicocálix**. A camada de glicocálice não somente protege os microvilos da autodigestão, mas seus componentes enzimáticos também participam da digestão terminal de dipeptídeos e dissacarídeos em seus monômeros. O eixo formado por filamentos de actina dos microvilos encontra-se ancorado em filamentos de actina e filamentos intermediários presentes na trama terminal. O citoplasma das células absortivas superficiais é rico em organelas, especialmente endossomas, retículo endoplasmático liso (REL), retículo endoplasmático granular (REG) e aparelho de Golgi.

As membranas laterais destas células formam zônulas de oclusão, zônulas de adesão, desmossomas e junções comunicantes com as células adjacentes. As junções de oclusão impedem a passagem de material por entre as células (via paracelular), seja na direção do lúmen intestinal ou para a lâmina própria.

CÉLULAS CALICIFORMES

As células caliciformes são glândulas unicelulares (Figs. 17-13 e 17-15; Cap. 5). O duodeno possui um número menor de células caliciformes, e seu número aumenta em direção ao íleo. Estas células secretam **mucinogênio**, cuja forma hidratada é a **mucina**, um componente do **muco**, uma camada protetora que reveste o lúmen.

CÉLULAS DO SNED

O intestino delgado possui vários tipos de células do SNED que produzem hormônios parácrinos e endócrinos (veja a seção anterior sobre o [estômago](#) e a [Tabela 17-2](#)). Aproximadamente 1% das células que cobrem os vilos e a superfície entre os vilos do intestino delgado são compostas por células do SNED.

CÉLULAS M (CÉLULAS COM MICROPREGAS)

As células M endocitam e transportam antígenos do lúmen para a lâmina própria.

O revestimento epitelial simples cilíndrico do intestino delgado é substituído por **células M** com aspecto pavimentoso nas regiões onde nódulos linfóides estão em contato com o epitélio. Estas células M, as quais se acredita pertencerem ao sistema mononuclear fagocitário, capturam amostras, endocitam e transportam antígenos presentes no lúmen intestinal.

Lâmina Própria

O tecido conjuntivo frouxo da lâmina própria forma o eixo dos vilos, os quais, como árvores de uma floresta, se elevam acima da superfície do intestino delgado (Fig. 17-17; veja também as Fig. 17-14 e Fig. 17-15). O restante da lâmina própria, que se estende para baixo em direção à camada muscular da mucosa, é comprimido pelas numerosas glândulas intestinais tubulosas, as criptas de Lieberkühn, reduzindo-se a finas lâminas de tecido conjuntivo frouxo altamente vascularizado. A lâmina própria é também rica em células linfóides e contém nódulos linfóides ocasionais, que serão discutidos mais tarde e ajudam a proteger a superfície intestinal contra a invasão de microrganismos.

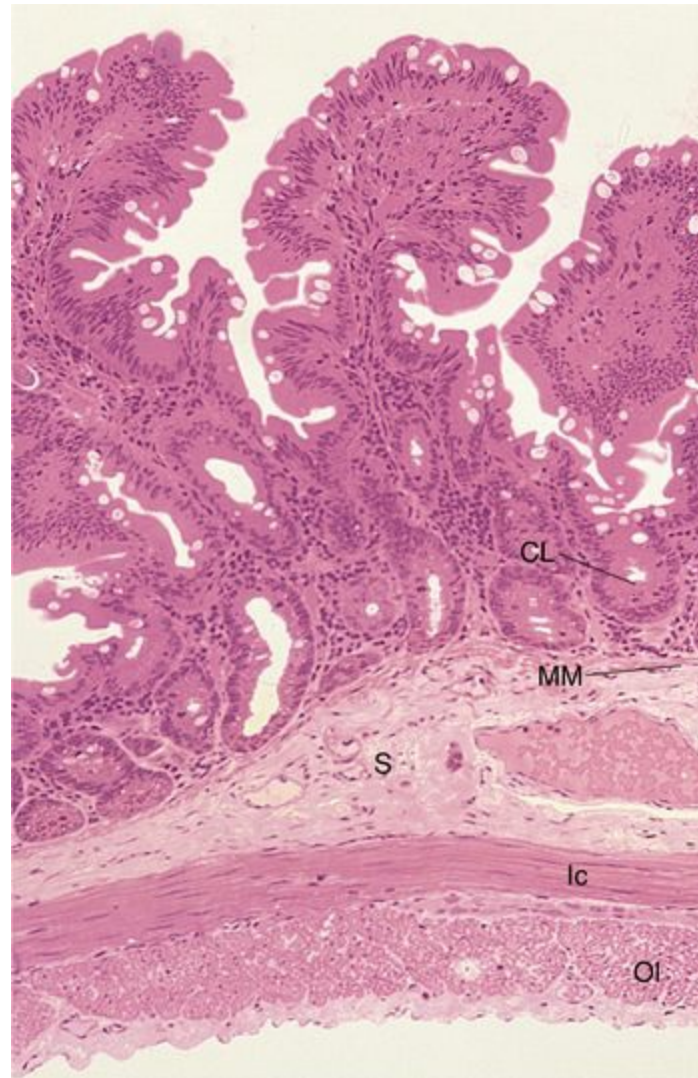


Figura 17-17 Fotomicrografia da mucosa do jejuno de um macaco (132×). Observe os vilos

bem desenvolvidos e note que não há placas de Peyer na lâmina própria e nenhuma glândula de Brunner na submucosa; portanto, este deve ser um corte do jejuno. CL, criptas de Lieberkühn; Ic, camada muscular circular interna; MM, camada muscular da mucosa; Ol, camada muscular longitudinal externa; S, submucosa.

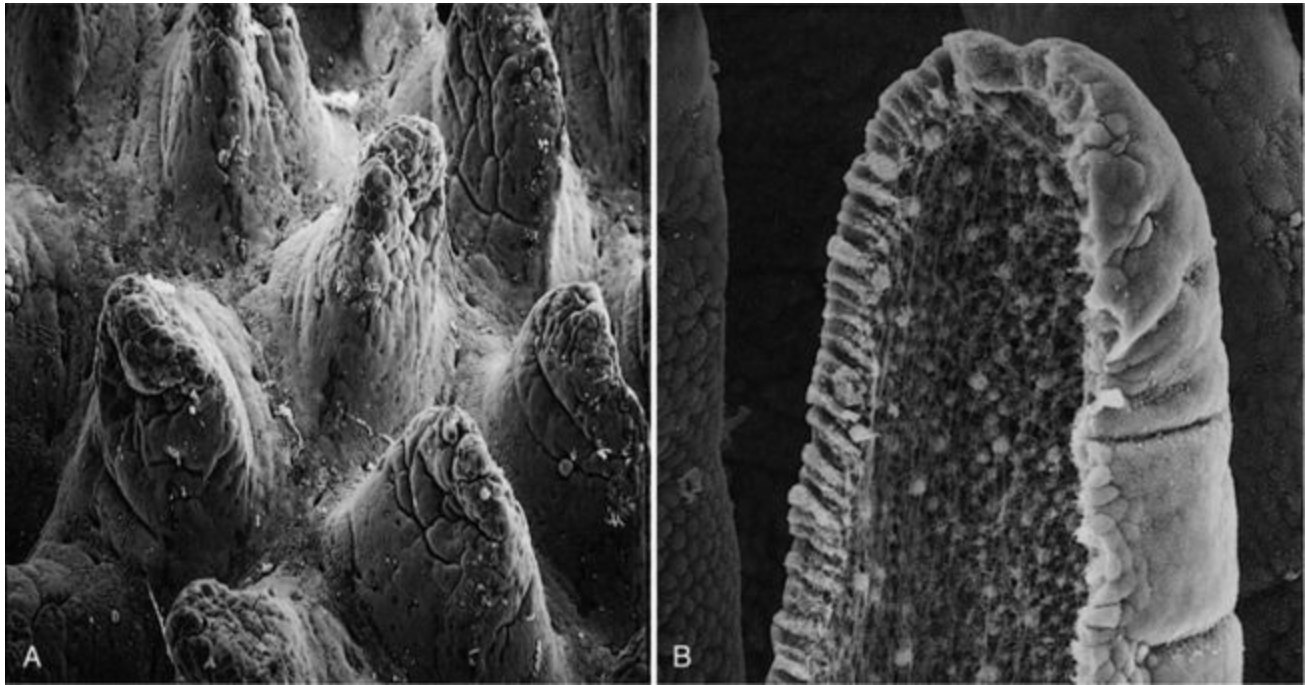


Figura 17-14 Eletromicrografia de varredura de vilos do íleo de camundongo. **A**, Observe os vilos e as aberturas das criptas de Lieberkühn nos espaços entre os vilos (160×). **B**, Note que o vilo está fraturado, revelando seu eixo de tecido conjuntivo com células migrantes (500×).

(De Magney JE, Erlandsen SL, Bjerknes ML, Cheng H: Scanning electron microscopy of isolated epithelium of the murine gastrointestinal tract: Morphology of the basal surface and evidence for paracrine-like cells. Am J Anat 177:43-53, 1986.)

CRIPTAS DE LIEBERKÜHN

As criptas de Lieberkühn aumentam a área da superfície do revestimento intestinal. Elas são constituídas de células do SNED, células absortivas superficiais, células caliciformes, células regenerativas e células de Paneth.

As criptas de Lieberkühn são glândulas tubulosas (às vezes ramificadas) simples (Fig. 17-13) que se abrem nos espaços intervilosos como perfurações do revestimento epitelial. Eletromicrografias de varredura indicam que a base de cada vilo é rodeada pelas aberturas de várias criptas (Fig. 17-4). Estas glândulas tubulosas são constituídas de células absortivas superficiais, células caliciformes, células regenerativas, células do SNED e células de Paneth.

As células absortivas superficiais e as células caliciformes ocupam a metade superior da glândula. As células caliciformes têm um tempo de vida curto; acredita-se que após elas descarregarem seu mucinogênio, elas morrem e são descamadas. A metade basal da glândula não apresenta células absortivas superficiais e possui apenas algumas células caliciformes; em vez disso, a maioria das células é de células regenerativas (e sua descendência), células do SNED e células de Paneth. Somente as células de Paneth e as células regenerativas são descritas aqui; as demais já foram discutidas anteriormente.

As **células regenerativas** do intestino delgado são células-tronco que sofrem uma extensa proliferação para repovoar o epitélio das criptas, da superfície da mucosa e dos vilos. Estas estreitas células parecem ter sido introduzidas à força em espaços limitados entre as células recém-formadas (Fig. 17-13). Sua taxa de divisão celular é alta, com um ciclo celular relativamente curto de 24 horas. Tem-se sugerido que de 5 a 7 dias após o aparecimento de uma nova célula, esta já progrediu até o topo do vilo e foi esfoliada. Eletromicrografias destas células indiferenciadas mostram poucas organelas mas muitos ribossomas livres. Seus núcleos únicos, ovais e de localização basal, são elétronlucos, indicando a presença de uma grande quantidade de eucromatina.

As **células de Paneth** são facilmente distinguíveis por causa da presença de grandes grânulos de secreção eosinófilos no citoplasma apical (Fig. 17-18; veja também a Fig. 17-13). Estas células piramidais ocupam o fundo das criptas de Lieberkühn e produzem o agente antibacteriano **lisozima**, proteínas de defesa (**defensinas**) e **fator de necrose tumoral- α** (TNF- α). Ao contrário de outras células do epitélio intestinal, as células de Paneth têm um tempo de vida comparativamente longo de 20 dias e secretam lisozima continuamente. Eletromicrografias destas células mostram um aparelho de Golgi bem desenvolvido, uma grande quantidade de REG, numerosas mitocôndrias e grandes grânulos de secreção apicais contendo um produto de secreção homogêneo.



Figura 17-18 Eletromicrografia de uma célula de Paneth do íleo de um coelho (5.900×). Note os grandes grânulos arredondados no citoplasma da célula de Paneth.

(De Satoh Y, Yamano M, Matsuda M, Ono K: *Ultrastructure of Paneth cell in the intestine of various mammals. J Electron Microsc Tech* 16:69-80, 1990)

Camada Muscular da Mucosa

A camada muscular da mucosa do intestino delgado é constituída por uma camada circular interna e uma camada longitudinal externa de células musculares lisas (Fig. 17-17). As fibras musculares da camada circular interna penetram nos vilos estendendo-se pelo seu eixo até a ponta do tecido conjuntivo, atingindo a membrana basal. Durante a digestão, estas fibras musculares se contraem ritmicamente, encurtando o vilo várias vezes por minuto.

Submucosa

A submucosa do intestino delgado é constituída de tecido conjuntivo fibroelástico, mais fibroso que o tecido conjuntivo da lâmina própria, com um rico suprimento linfático e vascular. A inervação intrínseca da submucosa provém do **plexo submucoso (de Meissner)** parassimpático. A submucosa do **duodeno** é diferente, pois contém glândulas conhecidas como glândulas de Brunner (glândulas duodenais).

GLÂNDULAS DE BRUNNER

As glândulas de Brunner produzem um fluido mucoso, rico em bicarbonato, além da urogastrona (fator de crescimento epidérmico humano).

As glândulas de Brunner são glândulas tubulosas ramificadas cujas porções secretoras se assemelham a ácinos mucosos (Fig. 17-15). Os ductos destas glândulas atravessam a camada muscular da mucosa e geralmente perfuram a base das criptas de Lieberkühn, lançando seu produto de secreção no lúmen do duodeno. Ocasionalmente, seus ductos abrem-se nos espaços entre as vilosidades. Eletromicrografias das células acinosas mostram um REG e um aparelho de Golgi bem desenvolvidos, numerosas mitocôndrias e um núcleo que varia de achatado a arredondado.

As glândulas de Brunner secretam um fluido mucoso alcalino em resposta a um estímulo parassimpático. Este fluido ajuda a neutralizar a acidez do quimo que entra no duodeno vindo da região pilórica do estômago. As glândulas também secretam o hormônio polipeptídico **urogastrona** (também conhecido como **fator de crescimento epidérmico humano**), o qual é liberado no lúmen duodenal juntamente com o tampão alcalino. A urogastrona inibe a produção de HCl (pela inibição direta das células parietais) e amplifica a velocidade da atividade mitótica das células epiteliais.

Túnica Muscular Externa e Serosa

A túnica muscular externa do intestino delgado é constituída de uma camada circular interna e uma camada longitudinal externa de músculo liso. O **plexo mioentérico ou de Auerbach**, localizado entre as duas camadas musculares, é o suprimento nervoso intrínseco da túnica muscular externa. A túnica muscular externa é responsável pela atividade peristáltica do intestino delgado.

Excetuando a segunda e a terceira partes do duodeno, que possuem uma **adventícia**, todo o intestino delgado está envolvido por uma **serosa**.

Suprimento Vascular Sangüíneo e Linfático do Intestino Delgado

A drenagem linfática do intestino delgado começa com vasos linfáticos terminando em fundo cego, denominados quilíferos centrais.

O intestino delgado possui suprimentos vasculares sangüíneo e linfático bem desenvolvidos. Capilares linfáticos terminando em fundo cego denominados de **quilíferos centrais**, os quais estão localizados nos eixos dos vilos, liberam seu conteúdo no **plexo linfático submucoso**. Daí, a linfa passa por uma série de linfonodos até ser lançada no ducto torácico, o maior vaso linfático do corpo. O ducto torácico esvazia seu conteúdo no sistema circulatório, na junção da veia jugular interna esquerda com a veia subclávia.

Alças capilares adjacentes aos quilíferos são drenadas por vasos sangüíneos tributários do **plexo vascular submucoso**. O sangue é levado então para a veia porta hepática para ser processado no fígado.

Diferenças Regionais

O **duodeno** é o segmento mais curto do intestino delgado, com apenas 25 cm de comprimento. Ele recebe a bile do fígado e sucos digestivos do pâncreas através do ducto biliar comum (ducto colédoco) e do ducto pancreático, respectivamente. Estes ductos se abrem no lúmen do duodeno na **papila duodenal (de Vater)**. O duodeno difere do jejuno e do íleo pelo fato de seus vilos serem mais altos, mais largos e mais numerosos por unidade de área. Ele possui também menos células caliciformes por unidade de área que os outros segmentos, além de possuir **glândulas de Brunner** na submucosa.

Os vilos do **jejuno** são mais estreitos, mais curtos e mais esparsos que os do duodeno. O número de células caliciformes por unidade de área é maior no jejuno que no duodeno.

Os vilos do **íleo** são os mais esparsos, os mais curtos e os mais estreitos das três regiões do intestino delgado. A lâmina própria do íleo contém grupos permanentes de nódulos linfóides, conhecidos como **placas de Peyer**. Estas estruturas estão localizadas na parede do íleo que é oposta à inserção do mesentério. Na região das placas de Peyer, os vilos têm sua altura reduzida, podendo até estarem ausentes.

CORRELAÇÕES CLÍNICAS

O divertículo de Meckel é uma anomalia congênita muito comum, ocorrendo em cerca de 2% da população de raça branca. O divertículo, um remanescente do ducto vitelino — uma conexão embrionária entre o intestino médio e o saco vitelino — é um curto prolongamento de abertura larga na região distal do íleo, a cerca de 100 cm do ceco. A maioria dos divertículos de Meckel é assintomática, mas alguns podem causar sangramento e obstrução intestinal. A obstrução é normalmente devida à intussuscepção — ou seja, o prolapso do íleo para dentro do divertículo.

Histofisiologia do Intestino Delgado

Além de seus papéis na digestão e na absorção, o intestino delgado possui atividades imunológicas e secretoras. Estas atividades serão consideradas primeiro e, em seguida, serão descritas as funções primárias do intestino delgado.

Atividade Imunológica da Lâmina Própria

A imunoglobulina A, produzida pelos plasmócitos na lâmina própria, é recirculada através do fígado e da vesícula biliar.

A lâmina própria é rica em plasmócitos, linfócitos, mastócitos, leucócitos extravasados e fibroblastos. Adicionalmente, nódulos linfóides solitários estão frequentemente presentes na lâmina própria, adjacentes ao revestimento epitelial da mucosa. Além disso, conforme anteriormente descrito, o íleo contém grupos permanentes de nódulos linfóides conhecidos coletivamente como placas de Peyer.

Quando estes nódulos linfóides entram em contato com o epitélio, as células cilíndricas são substituídas pelas células M, que endocitam antígenos do lúmen intestinal (Fig. 17-19 e Fig. 17-20). Os antígenos endocitados entram no sistema endossômico destas células; entretanto, em vez de serem processados, são acondicionados em vesículas revestidas por clatrina, transferidos para a região basal da célula e liberados na lâmina própria.³ Células apresentadoras de antígenos e células dendríticas dos nódulos linfóides endocitam os antígenos transferidos, os processam e apresentam os epítomos aos linfócitos para o início de uma resposta imunológica.

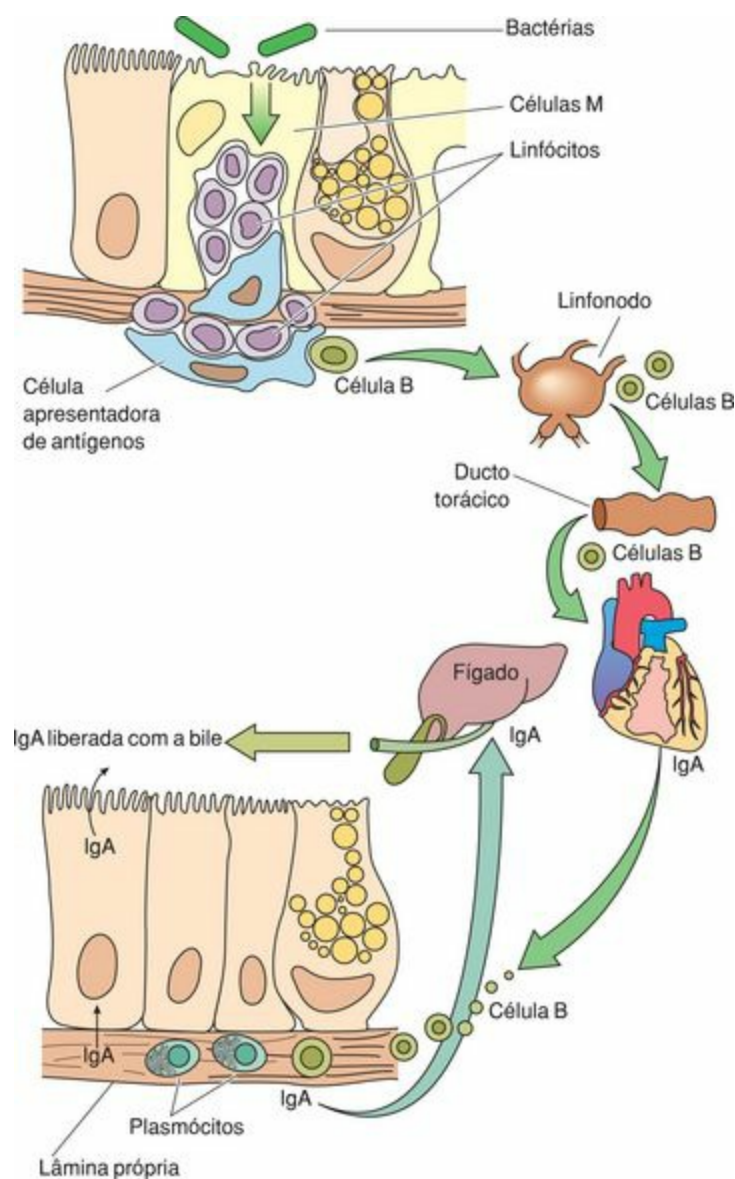


Figura 17-19 Uma célula M e sua relação imunológica com o trato digestivo. A imunoglobulina A (IgA) é produzida pelos plasmócitos na lâmina própria. Uma certa quantidade de IgA entra no lúmen do duodeno diretamente através das células absortivas superficiais. A maior parte da IgA entra no sistema porta hepático e os hepatócitos do fígado formam um complexo dela com a proteína secretora e a liberam para a vesícula biliar, onde é armazenada com a bile. À medida que a bile é lançada no duodeno, ela estará rica em IgA. Desta forma, a maior parte da IgA entra no lúmen do duodeno através da bile.

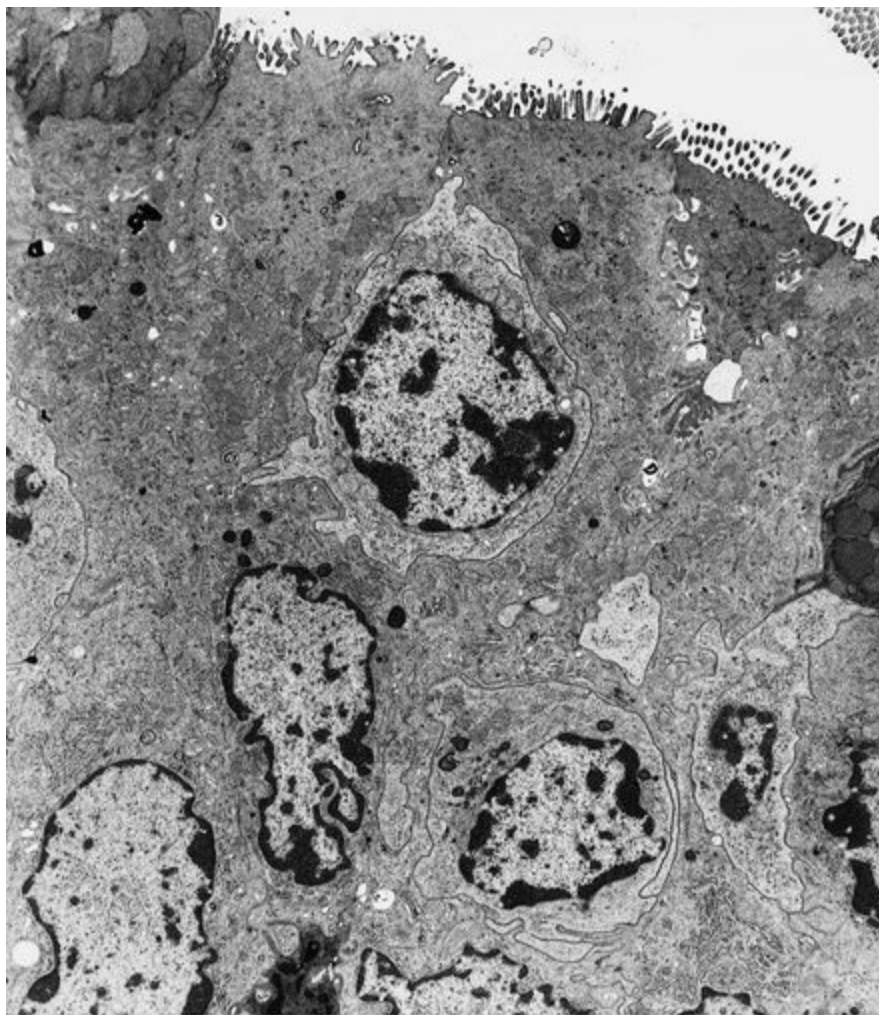


Figura 17-20 Eletromicrografia das células M do colo de um camundongo (6.665×). Observe as células M elétrons-densas circundando os linfócitos elétrons-lucentes.

(De Owen RL, Piazza AJ, Ermak TH: Ultrastructural and cytoarchitectural features of lymphoreticular organs in the colon and rectum of adult BALB/c mice. Am J Anat 190:10-18, 1991.)

Os linfócitos ativados migram para os linfonodos mesentéricos, onde formam centros germinativos, regiões de proliferação das células B. As células B recém-formadas voltam para a lâmina própria, onde se diferenciam em plasmócitos que produzem imunoglobulina A (IgA).

Alguns dos anticorpos liberados ligam-se aos receptores para IgA das células epiteliais e formam complexos com o **componente secretor ou peça secretora** (proteínas produzidas por estas células) dentro das células epiteliais. O complexo IgA-proteína é transportado para o lúmen, um

processo conhecido como **transcitose**, e liga-se ao glicocálice a fim de defender o corpo contra um ataque antigênico.

A maioria da IgA produzida na lâmina própria entra no sistema circulatório, é transportada para o fígado, onde os hepatócitos formam um complexo dela com o componente secretor, e é liberada como um complexo na bile. Desta maneira, a maioria da IgA luminal vai para o intestino através do ducto biliar comum, como um constituinte da bile.

Atividade Secretora do Intestino Delgado

As glândulas do intestino delgado secretam muco e um fluido aquoso em resposta a estímulos nervosos e hormonais. Os estímulos nervosos, originados no plexo submucoso, são os principais desencadeadores, mas os hormônios secretina e colecistoquinina também executam uma parte na regulação das atividades secretoras das glândulas de Brunner do duodeno e das criptas de Lieberkühn, que coletivamente produzem quase 2 L de fluido levemente alcalino por dia.

As células do SNED do intestino delgado produzem numerosos hormônios que afetam o movimento do intestino delgado e ajudam a regular a secreção gástrica de HCl e a liberação das secreções pancreáticas ([Tabela 17-2](#)).

CORRELAÇÕES CLÍNICAS

A taxa de secreção de fluido para o intestino delgado é notavelmente aumentada em resposta à **toxina colérica**. A quantidade de fluido perdida como diarreia pode chegar a 10 L/dia e, se não reposta, pode levar ao choque circulatório e morte em algumas horas. A perda de fluido é acompanhada de desequilíbrio de eletrólitos, um fator contribuinte para o efeito letal do cólera.

Movimento do Intestino Delgado

O intestino delgado participa em dois tipos de contração: para mistura e para propulsão.

O movimento do intestino delgado pode ser subdividido em duas fases inter-relacionadas:

As **contrações de mistura** são mais localizadas e sequencialmente redistribuídas para a exposição do quimo aos sucos digestivos.

As **contrações de propulsão** ocorrem sob a forma de **ondas peristálticas** que facilitam o movimento do quimo ao longo do intestino delgado. Como o quimo move-se em média de 1 a 2 cm/min, ele passa muitas horas no intestino delgado. A velocidade da peristalse é controlada por impulsos nervosos e fatores hormonais. Em resposta à distensão gástrica, um **reflexo gastroentérico** mediado pelo **plexo mioentérico** fornece o impulso nervoso para a peristalse no intestino delgado. Os hormônios colequistocinina, gastrina, motilina, substância P e serotonina aumentam a motilidade intestinal, enquanto a secretina e o glucagon a diminuem.

CORRELAÇÕES CLÍNICAS

Se a mucosa intestinal é exposta a uma profunda irritação por substâncias tóxicas, a túnica muscular externa pode apresentar contrações rápidas e intensas de longa duração conhecidas como **crise peristáltica**. Estas contrações fortes impulsionam o quimo em minutos para eliminação como diarreia.

Digestão

O quimo que entra no duodeno está em processo de ser digerido pelas enzimas produzidas pelas glândulas associadas à cavidade oral e pelas glândulas do estômago. O processo de digestão é intensificado no duodeno pelas enzimas derivadas do pâncreas exócrino. A degradação final das proteínas e dos carboidratos ocorre ao nível dos microvilos, onde **dipeptidases** e **dissacaridases**, aderidas ao glicocálice, liberam aminoácidos e monossacarídeos individuais. Estes monômeros são transportados para as células absortivas superficiais por proteínas carreadoras específicas; entretanto, dipeptídeos e tripeptídeos também são endocitados pelas células absortivas superficiais. Os lipídios são **emulsificados** pelos sais biliares em pequenos glóbulos de gordura que são quebrados em monoglicerídeos e ácidos graxos. Os sais biliares segregam monoglicerídeos e ácidos graxos em **micelas** com 2 nm de diâmetro, as quais se difundem para dentro das células absortivas superficiais através de sua membrana plasmática.

Absorção

Aproximadamente 6 a 7 L de fluido, 30 a 35 g de sódio, 0,5 kg de carboidratos e proteínas e 1 kg de gordura são absorvidos pelas células absorptivas superficiais do intestino delgado diariamente. Água, aminoácidos, dipeptídeos e tripeptídeos, íons e monossacarídeos entram nas células absorptivas superficiais e são liberados no espaço intercelular através da membrana basolateral. Estes nutrientes então ganham acesso ao leito capilar dos vilos e são transportados para o fígado, onde serão processados.

Os ácidos graxos de cadeia longa e os monoglicerídeos entram no REL das células absorptivas superficiais, onde são reesterificados formando triglicerídeos (Fig. 17-21). Os triglicerídeos são transferidos para o aparelho de Golgi, onde são combinados com uma capa de β -lipoproteína, produzida no REG, formando os **quilomícrons**. Estas grandes gotículas de lipoproteínas, acondicionadas e liberadas pelo aparelho de Golgi, são transportadas para a membrana basolateral da célula para serem liberadas na lâmina própria. Os quilomícrons entram nos quilíferos, preenchendo estes vasos linfáticos em fundo cego com uma substância rica em lipídios, conhecida como **quilo**. As contrações rítmicas das células musculares lisas localizadas no eixo dos vilos causam o encurtamento de cada vilos, o que atua como uma seringa injetando o quilo do vaso quilífero para o plexo submucoso de vasos linfáticos.

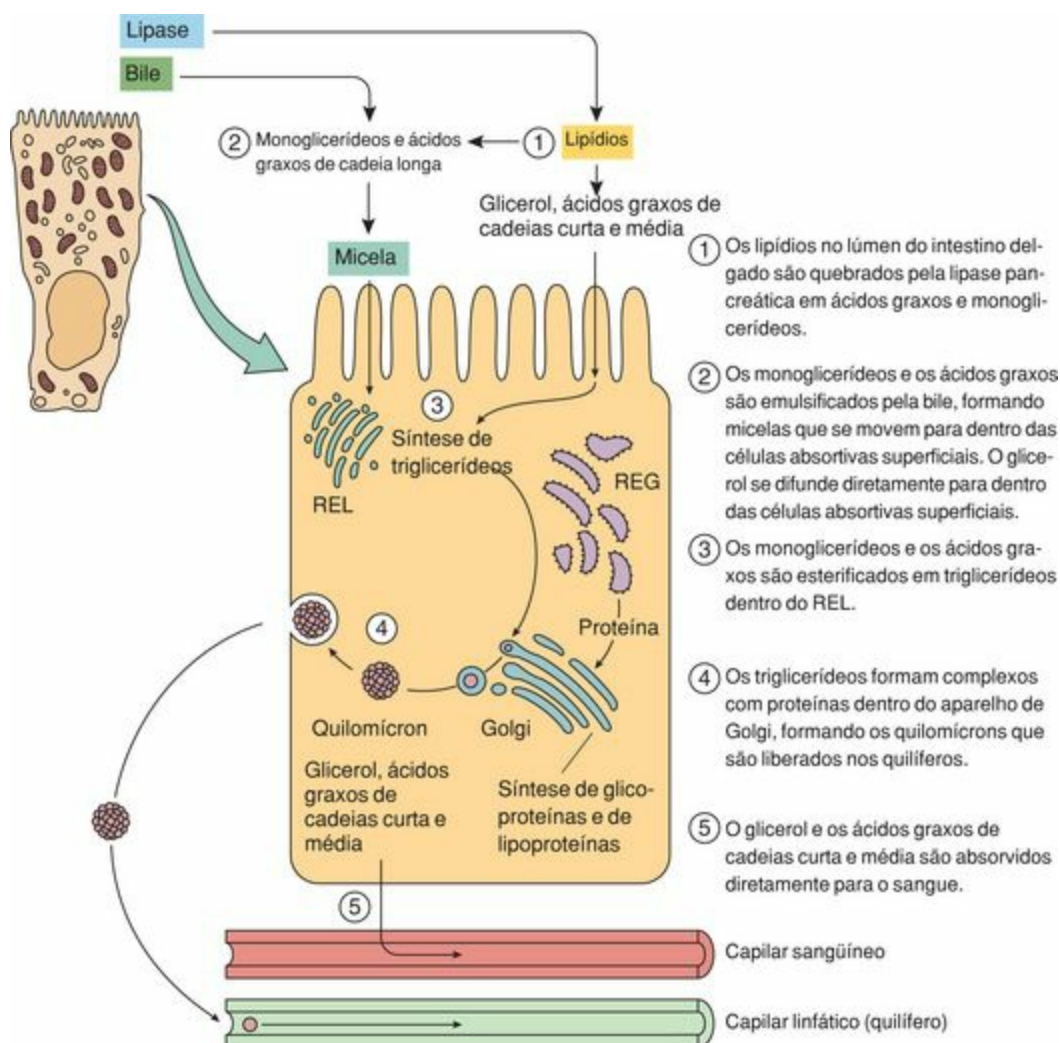


Figura 17-21 Absorção de gorduras, processamento de gorduras e liberação de quilomícrons pelas células superficiais absorptivas. REL, retículo endoplasmático liso; REG, retículo endoplasmático granular

Ácidos graxos de cadeia curta (< 12 carbonos de comprimento) não entram no REL para reesterificação. Estes ácidos graxos são suficientemente pequenos para serem hidrossolúveis, seguirem para a membrana basolateral da célula absorptiva superficial, difundirem-se para a lâmina própria e entrarem nas alças capilares em direção ao fígado para serem processados.

CORRELAÇÕES CLÍNICAS

A **má-absorção** no intestino delgado pode ocorrer mesmo quando o pâncreas libera seu conjunto normal de enzimas. As várias doenças resultantes da má-absorção são chamadas genericamente de **espru**. Uma forma interessante de espru, a **enteropatía induzida por glúten (espru não-tropical)**, é causada pelo **glúten**, uma substância presente no centeio e no trigo que destrói os microvilos e até mesmo os vilos de pessoas suscetíveis. Estes efeitos podem resultar de uma resposta alérgica ao glúten. Nos pacientes com esta doença, a superfície de área disponível para absorção dos nutrientes é reduzida. O tratamento envolve a eliminação dos cereais contendo glúten da dieta.

INTESTINO GROSSO

O intestino grosso é subdividido em ceco, colo, reto e ânus; o apêndice é uma pequena evaginação em fundo cego do ceco.

O intestino grosso, constituído do ceco, colo (ascendente, transverso, descendente e sigmóide), reto e ânus, tem aproximadamente 1,5 m de comprimento ([Tabela 17-3](#)). Ele absorve a maior parte da água e íons do quimo proveniente do intestino delgado e compacta o quimo em fezes para a eliminação. O ceco e o colo são histologicamente indistinguíveis e são discutidos como uma única entidade denominada **colo**. O **apêndice**, uma evaginação em fundo cego do ceco, é descrito separadamente.

Colo

O colo corresponde a quase todo o comprimento do intestino grosso. Ele recebe o quimo do íleo através da **valva ileocecal**, um esfíncter anatômico e fisiológico que impede o refluxo do conteúdo do ceco para o íleo.

Histologia do Colo

O colo não possui vilos, mas é dotado de uma grande quantidade de **criptas de Lieberkühn** de composição semelhante à do intestino delgado, exceto pela ausência das células de Paneth (Fig. 17-22 a Fig. 17-25). O número de células caliciformes aumenta do ceco para o colo sigmóide, mas as células absortivas são as mais numerosas de todos os tipos celulares. As células do SNED também estão presentes, apesar de seu número ser pequeno. Uma atividade mitótica intensa de células regenerativas substitui o revestimento epitelial das criptas e da superfície da mucosa a cada 6 a 7 dias.

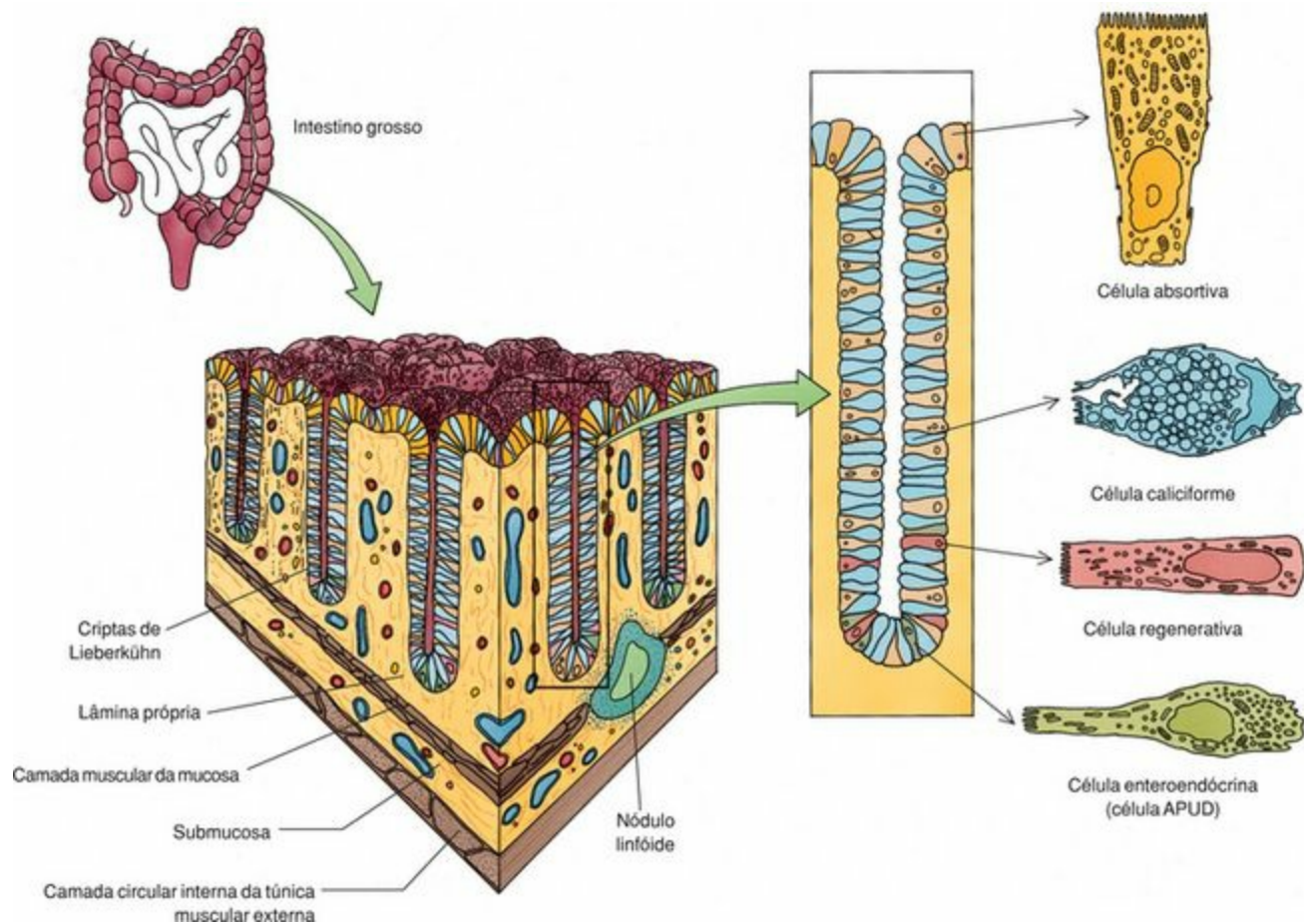


Figura 17-22 Colo, criptas de Lieberkühn e células associadas.

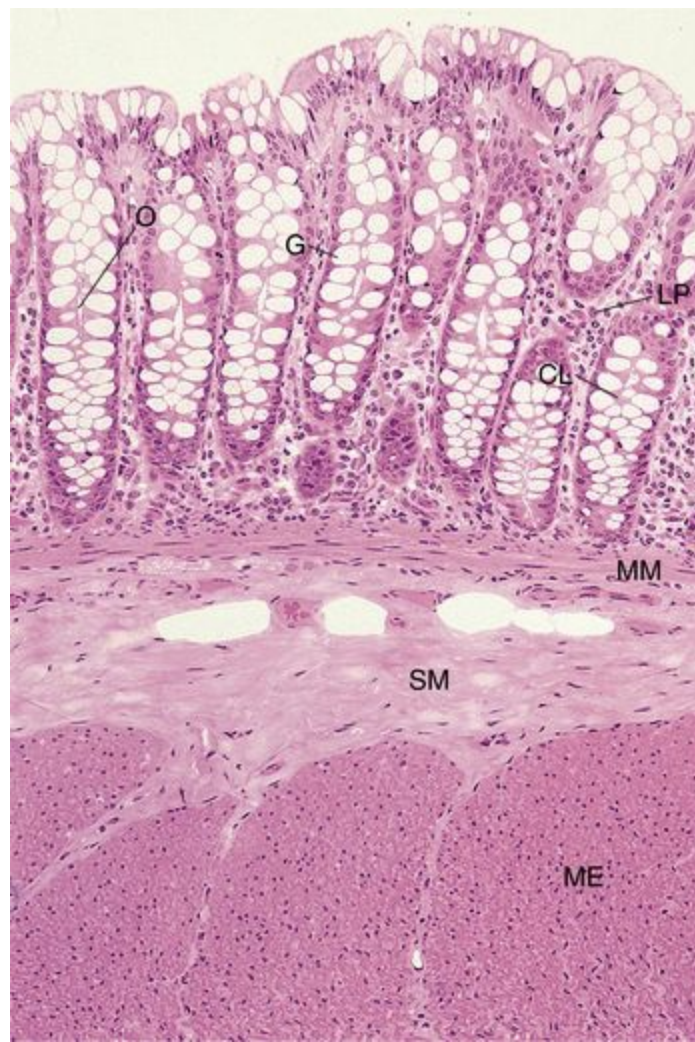


Figura 17-23 Fotomicrografia do colo de um macaco (132×). Parece que a maioria das células do revestimento epitelial é de células caliciformes (G), mas na realidade, as células absortivas superficiais constituem a maior população do epitélio. CL, criptas de Lieberkühn; LP, lâmina própria; ME, túnica muscular externa; MM, camada muscular da mucosa; O, lúmen aberto das criptas de Lieberkühn; SM, submucosa.

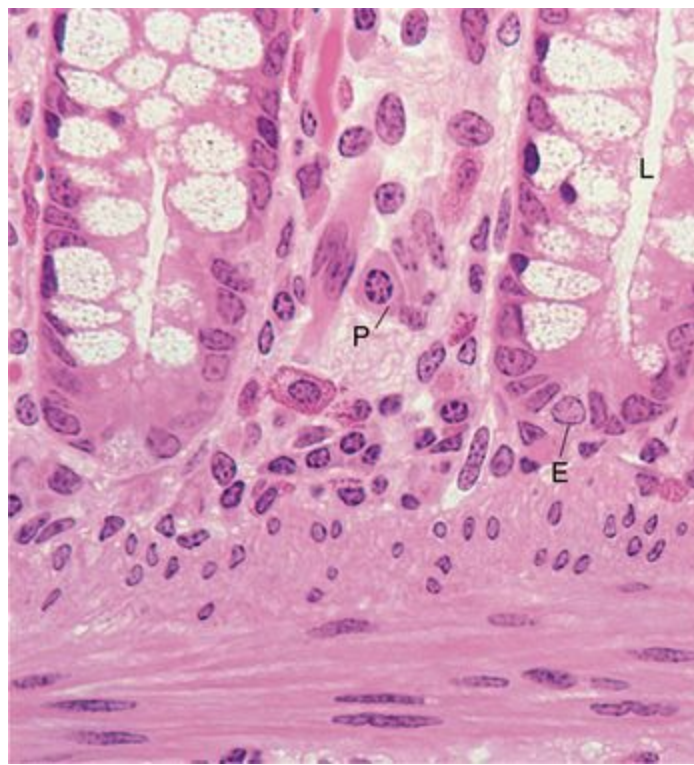


Figura 17-24 Fotomicrografia das criptas de Lieberkühn do colo de um macaco (270×). Observe que a base da cripta mostra células do SNED cujos grânulos são orientados para o citoplasma basal. E, célula do sistema neuroendócrino difuso (SNED); L, lúmen da cripta; P, plasmócito.



Figura 17-25 Eletromicrografia de varredura do colo de um macaco (516×). Observe a abertura das criptas.

(De Specian RD, Neutra MR: *The surface topography of the colonic crypt in rabbit and monkey. Am J Anat* 160:461-472, 1981.)

A lâmina própria, a camada muscular da mucosa e a submucosa do colo assemelham-se às do intestino delgado. A **túnica muscular externa** é diferente, pois a camada longitudinal externa não é contínua em toda a sua superfície; em vez disto, grande parte dela está agrupada em três estreitas fitas de feixes musculares conhecidos como **tênias do colo**. O tônus constante mantido pelas tênias do colo forma pregas no intestino, as chamadas **saculações do colo** (*haustra coli*). A **serosa** apresenta numerosas bolsas formadas por tecido adiposo unilocular denominadas **apêndices epiplóicos**.

CORRELAÇÕES CLÍNICAS

A irritação intensa da mucosa do colo, como na **enterite**, resulta na secreção de grande quantidade de muco, água e eletrólitos. A eliminação de uma quantidade copiosa de fezes líquidas, conhecida como **diarréia**, protege o corpo diluindo e eliminando o irritante. Uma diarréia de longa duração e a perda de grande quantidade de fluido e eletrólitos, sem uma terapia de reposição, pode resultar em choque circulatório e até morte.

A **colite pseudomembranosa**, uma doença inflamatória intestinal, pode resultar de envenenamento por mercúrio, isquemia intestinal e broncopneumonia, mas é causada mais freqüentemente pela antibioticoterapia prolongada. Os pacientes de maior risco são os fracos e/ou idosos. Como a flora intestinal é afetada com a antibioticoterapia, o *Clostridium difficile* ocupa um papel principal na origem desta doença. As manifestações clínicas incluem acúmulo de fluido no intestino delgado, assim como a descamação epitelial e a formação de uma membrana espessa e viscosa composta por fibrina, muco, neutrófilos e células mononucleares. Os sintomas incluem uma febre baixa (38o 40oC), uma diarréia líquida copiosa, cólicas abdominais severas e maciez abdominal. A mortalidade é relativamente alta (10%-15% dos indivíduos afetados) se a condição não é tratada em tempo de maneira efetiva através da terapia de reposição de fluidos (cerca de 10-15 L por 24 a 36 horas) para restaurar o balanço eletrolítico e manter o volume adequado de fluidos.

Histofisiologia do Colo

As funções do colo são a absorção de água, eletrólitos e gases, assim como a compactação e eliminação das fezes.

O colo absorve água e eletrólitos (~1.400 mL/dia) e compacta e elimina as fezes (~100 mL/dia). As fezes são constituídas de água (75%), bactérias mortas (7%), fibras (7%), gordura (5%), substâncias inorgânicas (5%) e proteínas não digeridas, células mortas e pigmentos da bile (1%). O odor das fezes varia com o indivíduo, em função da dieta e da flora bacteriana, a qual produz quantidades variadas de **indol**, **sulfeto de hidrogênio** e **mercaptanos**. Os produtos derivados das bactérias incluem riboflavina, tiamina, vitamina B12 e vitamina K.

A ação bacteriana no colo produz gases, liberados como **flatos**, compostos por CO₂, metano e H₂, que são misturados com nitrogênio e oxigênio do ar ingerido. Este gás é combustível e, mesmo que com pouca frequência, pode explodir quando é realizada cauterização elétrica durante uma sigmoidoscopia. O intestino grosso mantém de 7 a 10 L de gases diariamente, dos quais somente 0,5 a 1 L é expelido como flatos; o restante é absorvido pelo revestimento do colo.

O colo também secreta muco e HCO₃⁻. O muco não somente protege a mucosa do colo, mas também facilita a compactação das fezes, pois é o muco que permite a adesão dos resíduos sólidos para formar uma massa compacta. O HCO₃⁻ adere ao muco e age como um tampão, protegendo a mucosa contra os subprodutos ácidos do metabolismo bacteriano dentro das fezes.

Reto e Canal Anal

Histologicamente, o reto assemelha-se ao colo, mas as criptas de Lieberkühn são mais profundas e em menor número por unidade de área ([Tabela 17-3](#)). O canal anal, a continuação mais estreita do reto, tem cerca de 3 a 4 cm de comprimento. Suas criptas de Lieberkühn são curtas e escassas e já não estão presentes na metade distal do canal. A mucosa apresenta pregas longitudinais, as **colunas anais (colunas retais de Morgani)**. Estas se encontram umas às outras formando evaginações semelhantes a bolsas, as **valvas anais** com **seios anais** intermediários. As valvas anais auxiliam o ânus a suportar a coluna de fezes.

Mucosa Anal

O **epitélio** da mucosa anal *é simples cilíndrico*, do reto até a **linha pectinada** (ao nível das valvas anais), *estratificado pavimentoso não-queratinizado* da linha pectinada até o orifício anal externo, e *estratificado pavimentoso queratinizado* (epiderme) no ânus. A **lâmina própria**, um tecido conjuntivo fibroelástico, contém **glândulas anais** na junção retoanal e **glândulas circumanais** na porção distal do canal anal. Além disso, folículos pilosos e glândulas sebáceas estão presentes no ânus. A **camada muscular da mucosa** é constituída de uma camada circular interna e uma camada longitudinal externa de músculo liso. Estas camadas musculares não se estendem para além da linha pectinada.

Submucosa Anal e Túnica Muscular Externa

A **submucosa** do canal anal é constituída de tecido conjuntivo fibroelástico. Ela contém dois plexos venosos, o **plexo hemorroidário interno**, situado acima da linha pectinada, e o **plexo hemorroidário externo**, localizado na junção do canal anal com o orifício externo, o **ânus**.

A **túnica muscular externa** consiste em uma camada circular interna e uma camada longitudinal externa de músculo liso. A camada circular interna torna-se mais espessa ao circular a região da linha pectinada, formando o **músculo do esfíncter anal interno**. As células musculares lisas da camada longitudinal externa continuam como uma lâmina fibroelástica envolvendo o esfíncter anal interno.

Músculos esqueléticos do soalho da pelve formam o **músculo do esfíncter anal externo**, que envolve a lâmina fibroelástica e o esfíncter anal interno. O esfíncter externo está sob controle voluntário e possui um tônus constante.

CORRELAÇÕES CLÍNICAS

Um aumento no tamanho dos vasos dos plexos venosos da submucosa do canal anal leva à formação de **hemorróidas**, uma condição comum na gravidez e em pessoas com mais de 50 anos de idade. Esta condição pode manifestar-se como uma defecação dolorosa, o aparecimento de sangue fresco com a defecação e coceira anal.

À medida que o **exame do reto** vai sendo realizado inserindo-se o dedo indicador pelo orifício anal externo, o esfíncter anal externo se contrai ao redor do dedo. A continuação da penetração resulta na ativação do esfíncter anal interno, que também se contrai em torno do dedo. Nos homens, as estruturas que podem ser palpadas pelo canal anal incluem o bulbo do pênis, a próstata, as vesículas seminais dilatadas, a superfície inferior da bexiga distendida e linfonodos ilíacos aumentados; nas mulheres, as estruturas palpáveis incluem a cérvix (colo) do útero e, em condições patológicas, os ovários e o ligamento largo.

Apêndice

O aspecto histológico do apêndice assemelha-se ao do colo, exceto por ter um diâmetro muito menor, ter um suprimento mais abundante de elementos linfóides e conter muito mais células do SNED nas suas criptas de Lieberkühn.

O **apêndice vermiforme** é um divertículo do ceco com 5 a 6 cm de comprimento e um lúmen estrelado geralmente ocupado por resíduos. A mucosa do apêndice é constituída de um epitélio simples cilíndrico, composto por células absortivas superficiais, células caliciformes e células M nos locais em que os nódulos linfóides encostam-se no epitélio ([Tabela 17-3](#)). A lâmina própria é de tecido conjuntivo frouxo com numerosos nódulos linfóides e criptas de Lieberkühn rasas. As células que constituem as criptas são células superficiais absortivas, células caliciformes, células regenerativas, numerosas células do SNED e células de Paneth pouco freqüentes. A camada muscular da mucosa, a submucosa e a túnica muscular externa não se desviam do plano geral do trato digestivo, apesar de nódulos linfóides e infiltrados adiposos estarem presentes na submucosa. O apêndice é revestido por uma serosa.

CORRELAÇÕES CLÍNICAS

A incidência de inflamação no apêndice, a **apendicite**, é maior em adolescentes e em adultos jovens que em pessoas com mais idade; ela também ocorre com maior freqüência em homens que em mulheres. A apendicite é normalmente causada pela obstrução do lúmen, que resulta em inflamação acompanhada de intumescimento e dor severa e incessante no quadrante inferior direito do abdome. Os sinais clínicos adicionais são náuseas e vômitos, febre (geralmente abaixo de 38,8°C), abdome tenso e contagem de leucócitos elevada. Se a condição não for tratada em 1 a 2 dias, o apêndice pode romper-se, levando ao início de uma peritonite, que pode resultar em morte, se não tratada.

-
- 1 N. do R. C: Caso já se tenha lido o capítulo sobre pele e tenha achado este termo “queratinócitos” estranho para o tópico sobre o epitélio do esôfago, é importante ressaltar que as células de um epitélio estratificado pavimentoso, seja ele queratinizado ou não-queratinizado, podem ser denominadas de queratinócitos, uma vez que em ambos os epitélios ocorre a diferenciação das células a partir da camada basal com o progressivo acúmulo de filamentos de citoqueratinas, havendo, no entanto, diferenças na quantidade desse acúmulo de filamentos, o que origina as duas variedades de epitélio estratificado pavimentoso.
 - 2 N. do R. C. Atualmente, as células de secreção endócrina/parácrina dos sistemas digestivo e respiratório são agregadas sob o termo “sistema neuroendócrino difuso” (SNED). Os termos mencionados, células enteroendócrinas e células argentafins, também podem ser utilizados para estas células, devido a circunstâncias especiais. No entanto, é preciso fazer uma ressalva sobre as células do sistema APUD, pois todas também fazem parte do SNED. Porém, a recíproca não é verdadeira: nem toda célula do SNED é uma célula do sistema APUD, porque nem todas as

células do SNED fazem o que as células do sistema APUD fazem, que é a captura e a descarboxilação de precursores de aminas biogênicas.

- ³ N. do R. C.: Deve-se enfatizar que o transporte de antígenos pelas células M associadas a nódulos linfóides das placas de Peyer também é um mecanismo de transcitose. Nele ocorre a captura de uma macromolécula em um dos domínios de membrana da célula, sendo esta macromolécula transportada em vesículas até um outro domínio de membrana, sem que haja consumo do material transportado pela célula.

Sistema Digestivo: Glândulas Digestivas

As glândulas extramurais ao tubo digestivo incluem as glândulas salivares maiores associadas à cavidade oral (glândulas parótidas, submandibulares e sublinguais), o pâncreas, e o fígado com a vesícula biliar. Cada uma dessas glândulas possui numerosas funções que auxiliam o processo digestivo, e seus produtos de secreção são lançados no lúmen do trato digestivo através de um sistema de ductos.

A saliva produzida pelas glândulas salivares facilita a percepção do sabor dos alimentos, inicia sua digestão e permite sua deglutição. Estas glândulas também protegem o corpo através da secreção dos agentes antibacterianos lisozima e lactoferrina, assim como da imunoglobulina secretora IgA.

O pâncreas produz um fluido rico em bicarbonato que tampona o quimo ácido e produz as enzimas necessárias para a digestão de gorduras, proteínas e carboidratos. As secreções exócrinas do pâncreas são liberadas no lúmen do duodeno quando necessárias. Além disso, o pâncreas sintetiza e libera hormônios endócrinos, incluindo a insulina, o glucagon, a somatostatina, a gastrina e o polipeptídeo pancreático.

A bile, a secreção exócrina do fígado, é necessária para a absorção adequada de lipídios, enquanto muitas das funções endócrinas do fígado são essenciais para a vida. Estas incluem o metabolismo de proteínas, lipídios e carboidratos; síntese de proteínas plasmáticas e de fatores de coagulação; produção de vitaminas; e detoxificação de toxinas transportadas pelo sangue. A vesícula biliar concentra e armazena a bile até que seja liberada no lúmen do duodeno.

GLÂNDULAS SALIVARES MAIORES

Existem três pares de glândulas salivares maiores: parótidas, sublinguais e submandibulares.

As glândulas salivares maiores são as glândulas parótidas, as sublinguais e as submandibulares, em pares. Cada glândula possui uma cápsula de tecido conjuntivo que envia septos que subdividem o parênquima glandular em lobos e lóbulos. Os ácinos individualmente também são revestidos por delgados elementos de tecido conjuntivo. Os componentes vasculares e nervosos das glândulas chegam às unidades secretoras através do arcabouço de tecido conjuntivo.

Anatomia das Glândulas Salivares

Cada uma das glândulas salivares maiores possui um parênquima formado por porções secretoras e ductos (Fig. 18-1). Note que, de acordo com alguns autores, o conjunto formado pelo ácino, pelo ducto intercalado e pelo ducto estriado constitui o **salivon**, a unidade funcional de uma glândula salivar.

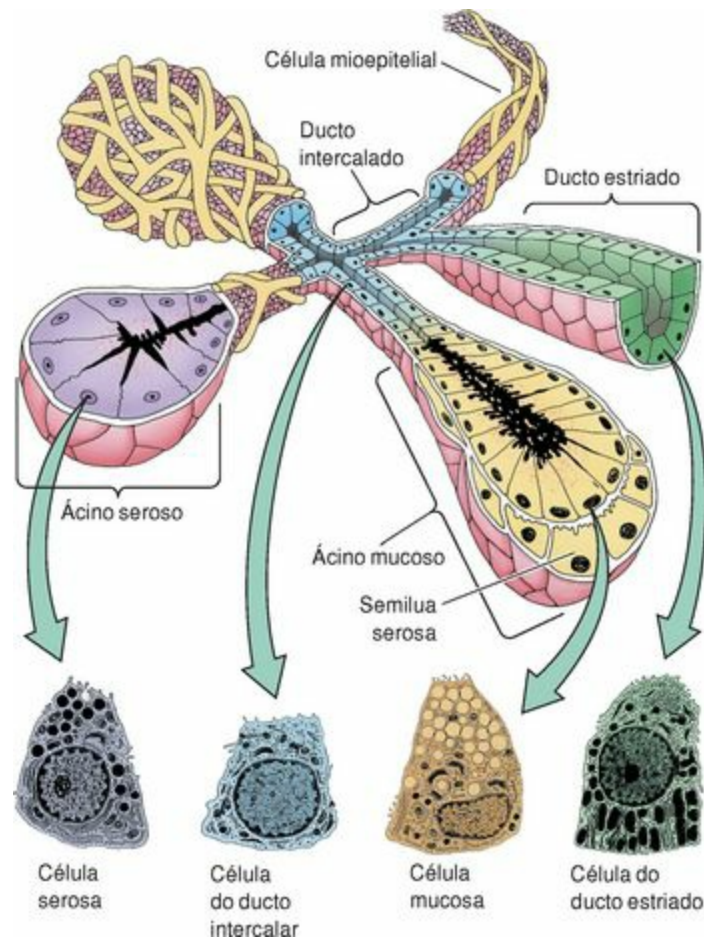


Figura 18-1 Ácinos, ductos e tipos celulares das glândulas salivares.

Porções Secretoras

As porções secretoras das glândulas salivares são constituídas de células secretoras serosas e/ou mucosas organizadas em ácinos ou túbulos, envolvidos por células mioepiteliais.

As porções secretoras, organizadas em túbulos e ácinos, são constituídas de três tipos celulares: As **células serosas** são células seromucosas, pois secretam proteínas assim como uma quantidade considerável de polissacarídeos. Estas células se assemelham a pirâmides truncadas e possuem núcleos únicos, arredondados, localizados no citoplasma basal, retículo endoplasmático granular (REG) e aparelho de Golgi bem desenvolvidos, numerosas mitocôndrias em localização basal e abundantes grânulos de secreção no citoplasma apical ricos em amilase salivar, que é secretada juntamente com calicreína, lactoferrina e lisozima. As membranas plasmáticas laterais formam, em sua região basal, zônulas de oclusão umas com as outras. Em posição apical às zônulas de oclusão,

canalículos intercelulares comunicam-se com o lúmen da porção secretora. A membrana plasmática em posição basal às zônulas de oclusão formam muitos prolongamentos que se interdigitam com os das células adjacentes.

As **células mucosas** têm formato semelhante ao das células serosas. Seus núcleos também são localizados no citoplasma basal, porém são achatados, em vez de arredondados (Fig. 18-2). A população de organelas destas células difere daquela das células serosas pelo fato de as células secretoras mucosas apresentarem menos mitocôndrias, um REG menos extenso, e um aparelho de Golgi consideravelmente maior, indicativo de uma parcela maior de carboidratos no seu produto de secreção (Fig. 18-3). A região apical do citoplasma é ocupada por abundantes grânulos de secreção. Os canalículos intercelulares e os prolongamentos da membrana plasmática da superfície basal são menores que aqueles das células serosas.¹

As **células mioepiteliais (células em cesto)** compartilham a lâmina basal das células acinosas. Elas têm um corpo celular que contém o núcleo e vários prolongamentos longos que envolvem o ácino secretor e os ductos intercalares (Fig. 18-1). Além do núcleo, o corpo celular contém uma pequena quantidade de organelas e forma junções através de hemidesmossomas com a lâmina basal. Os prolongamentos citoplasmáticos, que formam junções através de desmossomas com as células dos ácinos e dos ductos intercalares, são ricos em actina e miosina; em eletromicrografias, estes prolongamentos se assemelham a células musculares lisas. Conforme os prolongamentos das células mioepiteliais se contraem, eles pressionam o ácino, facilitando a liberação do produto de secreção para o ducto da glândula.

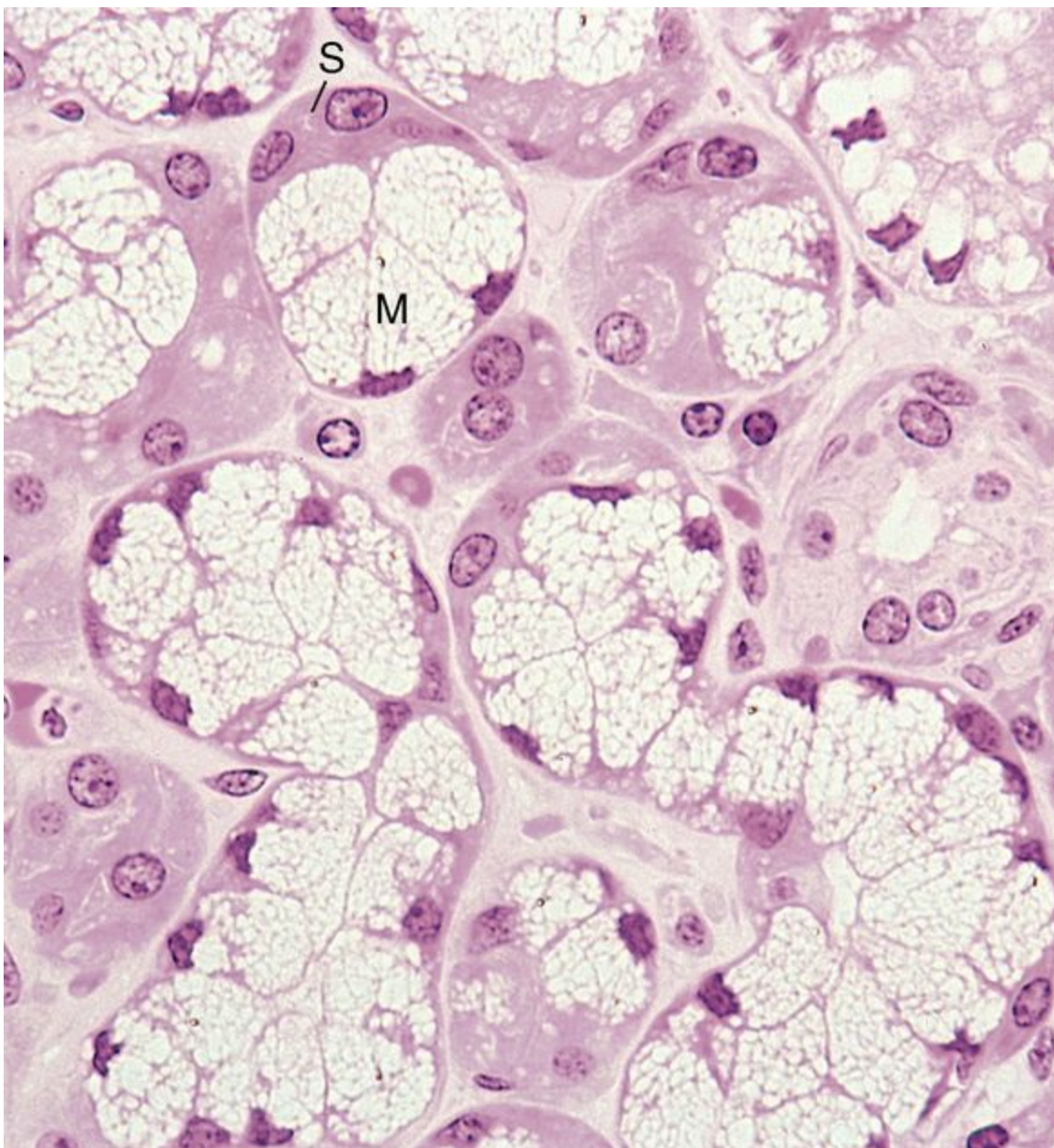


Figura 18-2 Fotomicrografia da glândula sublingual de macaco mostrando ácidos mucosos (M) com semiluas serosas (S). Note que as semiluas serosas podem ser artefatos de fixação (540×).

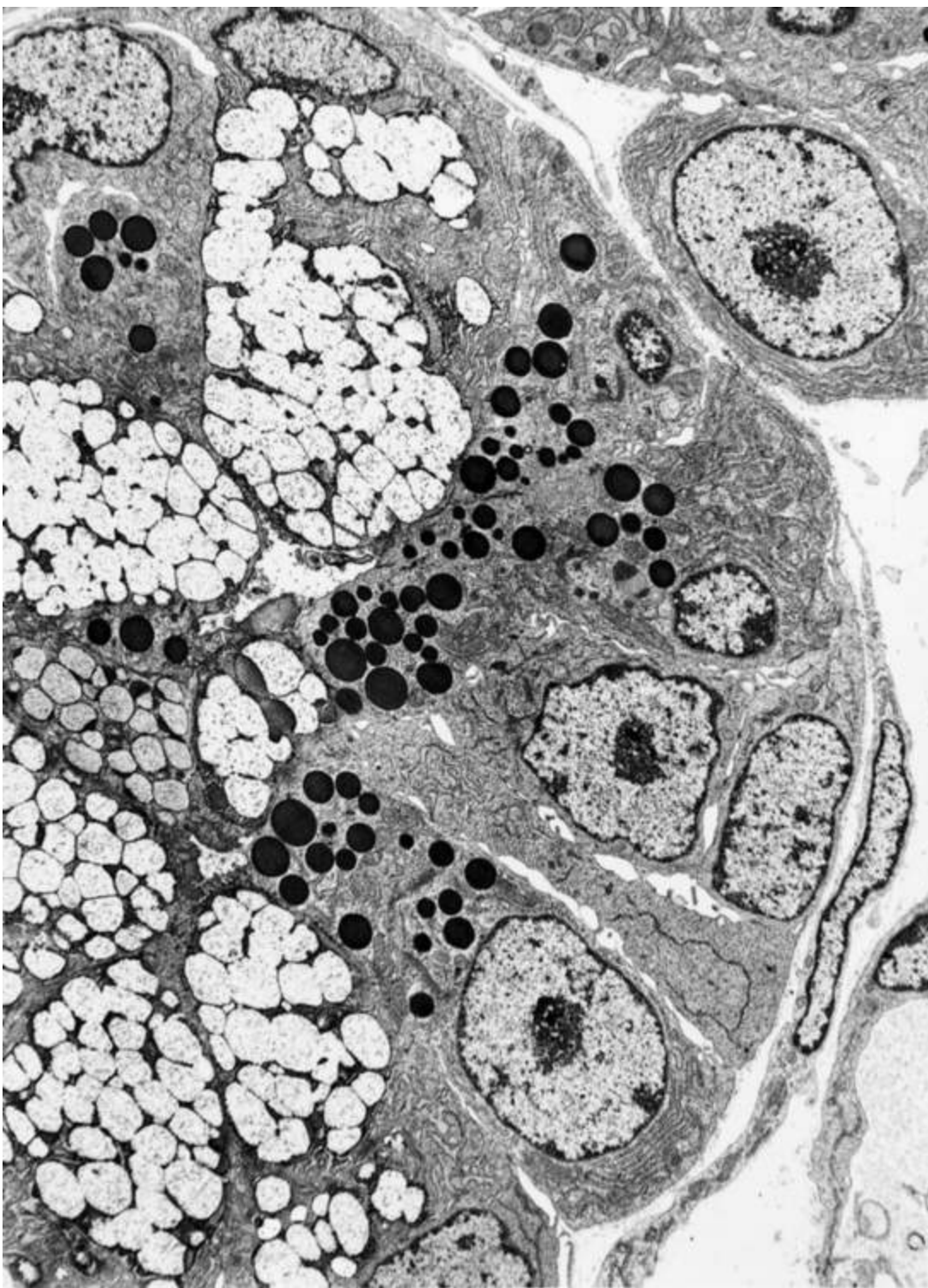


Figura 18-3 Eletromicrografia da glândula sublingual de rato mostrando grânulos serosos e mucosos no citoplasma das células acinosas (5.400×). Note que os núcleos das células serosas são arredondados, enquanto os núcleos das células mucosas são achatados. Observe também que os produtos de secreção serosa estão presentes como estruturas arredondadas, densas e escuras. Os produtos de secreção mucosa estão na sua maioria dissolvidos e aparecem mais claros e com aspecto esponjoso.

(De Redman RS, Ball WD: Cytodifferentiation of secretory cells in the sublingual glands of the prenatal rat: A histological, histochemical, and ultrastructural study. Am J Anat 153:367-390, 1978.)

Ductos

Os ductos das glândulas salivares maiores são altamente ramificados e vão de ductos intercalares, muito pequenos, a ductos principais (terminais) muito grandes.

Os ductos das glândulas salivares maiores são estruturas altamente ramificadas. Os menores ramos do sistema de ductos são os **ductos intercalares**, aos quais os ácinos (e túbulos) secretores estão ligados. Esses pequenos ductos são constituídos por uma única camada de pequenas células cubóides e possuem algumas células mioepiteliais. Vários ductos intercalares se unem uns com os outros para formar os **ductos estriados**, constituídos por uma única camada de células cúbicas ou cilíndricas baixas ([Fig. 18-1](#)). As membranas basolaterais dessas células são altamente pregueadas, subdividindo o citoplasma em compartimentos longitudinais ocupados por mitocôndrias alongadas. As membranas basolaterais destas células têm sódio adenosina trifosfatase (Na^+ -ATPase) que bombeia o sódio de dentro da célula para o tecido conjuntivo, desta maneira conservando estes íons e reduzindo a tonicidade da saliva. Os ductos estriados se unem uns aos outros, formando os **ductos intralobulares**, de calibre crescente, que são envolvidos por elementos mais abundantes de tecido conjuntivo. Os ductos que saem dos lóbulos formam os **ductos interlobulares**, que sucessivamente formam os **ductos intralobares** e **interlobares**. O **ducto terminal (principal)** da glândula lança a saliva na cavidade oral.

Histofisiologia das Glândulas Salivares

As células secretoras dos ácinos produzem a saliva primária que é modificada pelos ductos estriados para formar a saliva secundária.

As glândulas salivares maiores produzem aproximadamente 700 a 1.100 mL de saliva por dia. As glândulas salivares menores estão localizadas na submucosa da cavidade oral, mas contribuem com somente 5% do total de produção diária de saliva. Para chegar a este nível, as glândulas salivares possuem um suprimento vascular extraordinariamente rico. Realmente, tem sido estimado que o nível basal de fluxo sanguíneo para as glândulas salivares é 20 vezes maior que o fluxo sanguíneo para os músculos esqueléticos. Durante a secreção máxima, o fluxo sanguíneo aumenta de forma equivalente.

A saliva possui numerosas funções: lubrificação e limpeza da cavidade oral, atividade antibacteriana, participação na percepção do sabor dos alimentos ao dissolvê-los, digestão inicial através da ação da amilase salivar e da lipase salivar, auxílio à deglutição pelo umedecimento do alimento e permitindo a formação do bolo alimentar, e participação no processo de coagulação e cicatrização por causa dos fatores de coagulação e do fator de crescimento epidérmico (EGF) presentes na saliva.

A saliva produzida pelas células acinosas, denominada **saliva primária**, é isotônica em relação ao plasma. A saliva primária é modificada pelas células dos ductos estriados pela remoção de íons sódio e cloreto da saliva e secreção de íons potássio e bicarbonato para a saliva. Daí em diante, a secreção alterada, denominada **saliva secundária**, é hipotônica.

As células acinosas e ductais também sintetizam o componente secretor necessário para transferir a IgA do tecido conjuntivo para o lúmen do ácino secretor (ou do ducto). A **IgA secretora** forma complexos com antígenos na saliva, atenuando seus efeitos nocivos. A saliva também contém lactoferrina, lisozima e íons tiocianato. A **lactoferrina** liga-se ao ferro, um elemento essencial para o metabolismo bacteriano; a **lisozima** rompe as cápsulas das bactérias, permitindo a entrada dos **íons tiocianato**, um agente bactericida, nas bactérias.

As glândulas salivares também secretam a enzima **calicreína** no tecido conjuntivo. A calicreína entra na corrente sanguínea, onde converte cininogênios, uma família de proteínas plasmáticas, em **bradicinina**, um vasodilatador que dilata os vasos sanguíneos e aumenta o fluxo sanguíneo para a região.

Papel da Inervação Autônoma na Secreção Salivar

As glândulas salivares maiores não secretam continuamente. A atividade secretora é estimulada através da inervação parassimpática e simpática. A inervação pode ser intra-epitelial (*i. e.*, a formação de um contato sináptico entre a terminação nervosa e a célula acinosa) ou subepitelial. Na inervação subepitelial, as terminações axonais não fazem contato sináptico com as células acinosas; em vez disso, elas liberam sua acetilcolina nas proximidades da célula secretora, a uma distância de aproximadamente 100 a 200 nm de sua membrana plasmática basal. A célula assim ativada estimula

as células vizinhas através de **junções comunicantes** a liberarem seu produto de secreção seroso no lúmen do ácino.

A **inervação parassimpática** é a principal iniciadora da salivação e é responsável pela formação de uma saliva serosa. A acetilcolina, liberada pelas fibras nervosas parassimpáticas pós-ganglionares, liga-se a receptores colinérgicos muscarínicos, com a consequente liberação de trifosfato de inositol. Este causa a liberação de íons cálcio, um segundo mensageiro, no citossol, facilitando a secreção da saliva serosa pelas células acinosas.

Inicialmente, a **inervação simpática** reduz o fluxo sanguíneo para os salivons, mas esta redução é rapidamente revertida. A noradrenalina, liberada pelas fibras simpáticas pós-ganglionares, liga-se a receptores β -adrenérgicos, resultando na formação de monofosfato cíclico de adenosina (AMPC). Este mensageiro secundário ativa uma cascata de quinases que leva à secreção dos componentes mucosos e enzimáticos da saliva pelas células acinosas. O muco é responsável pela adesão das partículas de alimentos para formar o bolo alimentar, assim como pela criação de uma superfície escorregadia, facilitando a deglutição.

A produção de saliva é aumentada pelo sabor e cheiro dos alimentos, assim como pela mastigação. Um fluxo copioso de saliva também é produzido imediatamente antes, durante e depois do vômito. Inibidores da salivação incluem a fadiga, o medo e a desidratação; além disso, o fluxo salivar é muito reduzido quando estamos adormecidos.

Propriedades Individuais das Glândulas Salivares

Glândula Parótida

Apesar de ser fisicamente a maior das glândulas salivares, a glândula parótida produz somente cerca de 30% do total da produção de saliva; a saliva que ela produz é serosa.

A glândula parótida, a maior glândula salivar, pesa cerca de 20 a 30 g, mas produz apenas aproximadamente 30% do total da produção de saliva. Apesar de se dizer que esta glândula produz uma **secreção puramente serosa**, o seu produto de secreção tem um componente mucoso. Eletromicrografias das regiões apicais das células serosas mostram numerosos grânulos de secreção cheios de um produto elétron-denso com porções centrais ainda mais elétrondensas e de composição desconhecida.

A saliva produzida pela glândula parótida tem altos níveis da enzima **amilase salivar (ptialina)** e de IgA secretora. A amilase salivar é responsável pela digestão da maior parte do amido presente nos alimentos, e esta digestão continua no estômago até o quimo ácido inativar a enzima. A IgA secretora inativa antígenos localizados na cavidade oral.

A cápsula de tecido conjuntivo da parótida é bem desenvolvida e forma numerosos septos, que subdividem a glândula em lobos e lóbulos. O sistema de ductos acompanha a distribuição descrita anteriormente. Em torno dos 40 anos de idade, a glândula torna-se invadida por tecido adiposo, que se espalha do tecido conjuntivo para dentro do parênquima glandular.

Glândula Sublingual

A glândula sublingual é bastante pequena, é constituída em sua maioria por ácinos mucosos com semiluas serosas, e produz uma saliva mista.

A glândula sublingual, a menor das três glândulas salivares maiores, tem o formato de uma amêndoa, pesa apenas 2 a 3 g e produz somente cerca de 5% do total da produção de saliva. A glândula é constituída de unidades secretoras mucosas tubulosas, muitas das quais apresentam em sua extremidade um pequeno grupo de células serosas, formando as chamadas semiluas serosas (Fig. 18-2). Embora a microscopia óptica de rotina mostre a presença de semiluas serosas, se este tecido for rapidamente congelado, estas estruturas se tornam ausentes, indicando que elas podem ser artefatos de técnica e que são meramente pequenos grupos de células serosas que lançam sua secreção no mesmo lúmen juntamente com as unidades secretoras mucosas tubulosas. As células serosas têm demonstrado secretar lisozima. A glândula sublingual produz uma saliva mista, porém predominantemente mucosa. Os canalículos intercelulares são bem desenvolvidos entre as células mucosas das unidades secretoras. Eletromicrografias das células das semiluas serosas mostram acúmulos apicais de vesículas de secreção; entretanto, ao contrário das células das glândulas parótida e submandibular, estas vesículas não possuem uma porção central elétron-densa (Fig. 18-3).

A glândula sublingual possui uma cápsula de tecido conjuntivo pouco desenvolvida e seu

sistema de ductos não forma um ducto terminal. Em vez disso, muitos ductos se abrem no assoalho da boca e para dentro do ducto da glândula submandibular. Por causa da organização dos ductos, alguns autores consideram que a glândula sublingual seja constituída por várias subunidades glandulares menores.

Glândula Submandibular

A glândula submandibular produz 60% do total de produção de saliva; apesar de produzir uma saliva mista, sua maior porção é serosa.

A glândula submandibular (Fig. 18-4), apesar de ter somente 12 a 15 g de peso, produz aproximadamente 60% da produção total de saliva. Cerca de 90% dos ácinos produzem saliva serosa, enquanto o restante dos ácinos produz saliva mucosa. Eletromicrografias das porções apicais das células serosas desta glândula mostram produtos de secreção elétron-densos, com porções centrais mais elétron-densas no interior de grânulos de secreção revestidos por membrana. O número de semiluas serosas é limitado. Os ductos estriados da glândula submandibular são mais longos que os das glândulas parótida e sublingual; conseqüentemente, os cortes histológicos desta glândula mostram muitos destes ductos cortados transversalmente, um aspecto característico da glândula submandibular.

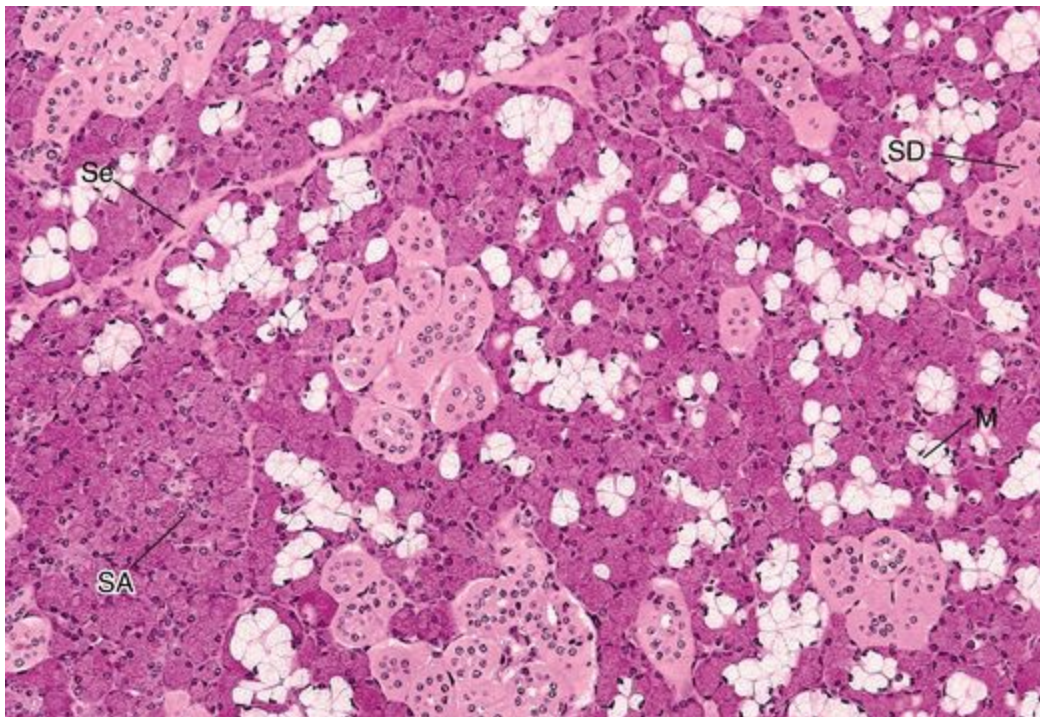


Figura 18-4 Nesta fotomicrografia, a glândula submandibular é caracterizada pela presença de numerosos ductos estriados cortados transversalmente (132×). Note que os ductos aparecem corados em rosa-claro e muitos mostram um lúmen muito pequeno, porém evidente. O produto de secreção mucosa tem uma aparência espumosa. Se, septo; SA, ácino seroso; SD, semilua serosa; M, células mucosas de um ácino.

A cápsula de tecido conjuntivo da glândula submandibular é extensa e forma septos abundantes, que subdividem a glândula em lobos e lóbulos. Infiltrados de tecido adiposo dos elementos do tecido conjuntivo para o parênquima são evidentes na meia-idade.

CORRELAÇÕES CLÍNICAS

O **adenoma pleomórfico benigno**, um tumor benigno de glândula salivar, freqüentemente afeta as glândulas parótida e submandibular. A remoção cirúrgica da glândula parótida deve ser realizada com cuidado por causa da presença do plexo do nervo facial que passa pelo interior da glândula.

A glândula parótida (e ocasionalmente outras glândulas salivares maiores) também é afetada por infecções virais, causando **caxumba**, uma doença dolorosa que normalmente ocorre em crianças e pode resultar em esterilidade quando afeta adultos.

PÂNCREAS

O pâncreas é tanto uma glândula exócrina, que produz sucos digestivos, quanto uma glândula endócrina, que produz hormônios.

O pâncreas, situado na parede posterior do corpo, sob o peritônio, tem quatro regiões: o processo uncinado, a cabeça, o corpo e a cauda. Esta glândula mede cerca de 25 cm de comprimento, 5 cm de largura e 1 a 2 cm de espessura, e pesa aproximadamente 150 g. Sua delicada cápsula de tecido conjuntivo forma septos, que subdividem a glândula em lóbulos. O suprimento vascular e nervoso do pâncreas, assim como o sistema de ductos, percorre estes compartimentos de tecido conjuntivo. O pâncreas produz secreções exócrinas e endócrinas. Os componentes endócrinos do pâncreas, as **ilhotas de Langerhans**, estão dispersos entre os ácinos secretores exócrinos.

Pâncreas Exócrino

O pâncreas exócrino é uma **glândula acinosa composta** que produz diariamente 1.200 mL de fluido rico em bicarbonato contendo proenzimas digestivas. Cerca de 40 a 50 células formam um **ácino** seroso arredondado ou oval, cujo lúmen é ocupado por três ou quatro **células centroacinosas**, que representam o início do sistema de ductos do pâncreas (Fig. 18-5). A presença de células centroacinosas no centro do ácino é uma característica distintiva desta glândula.

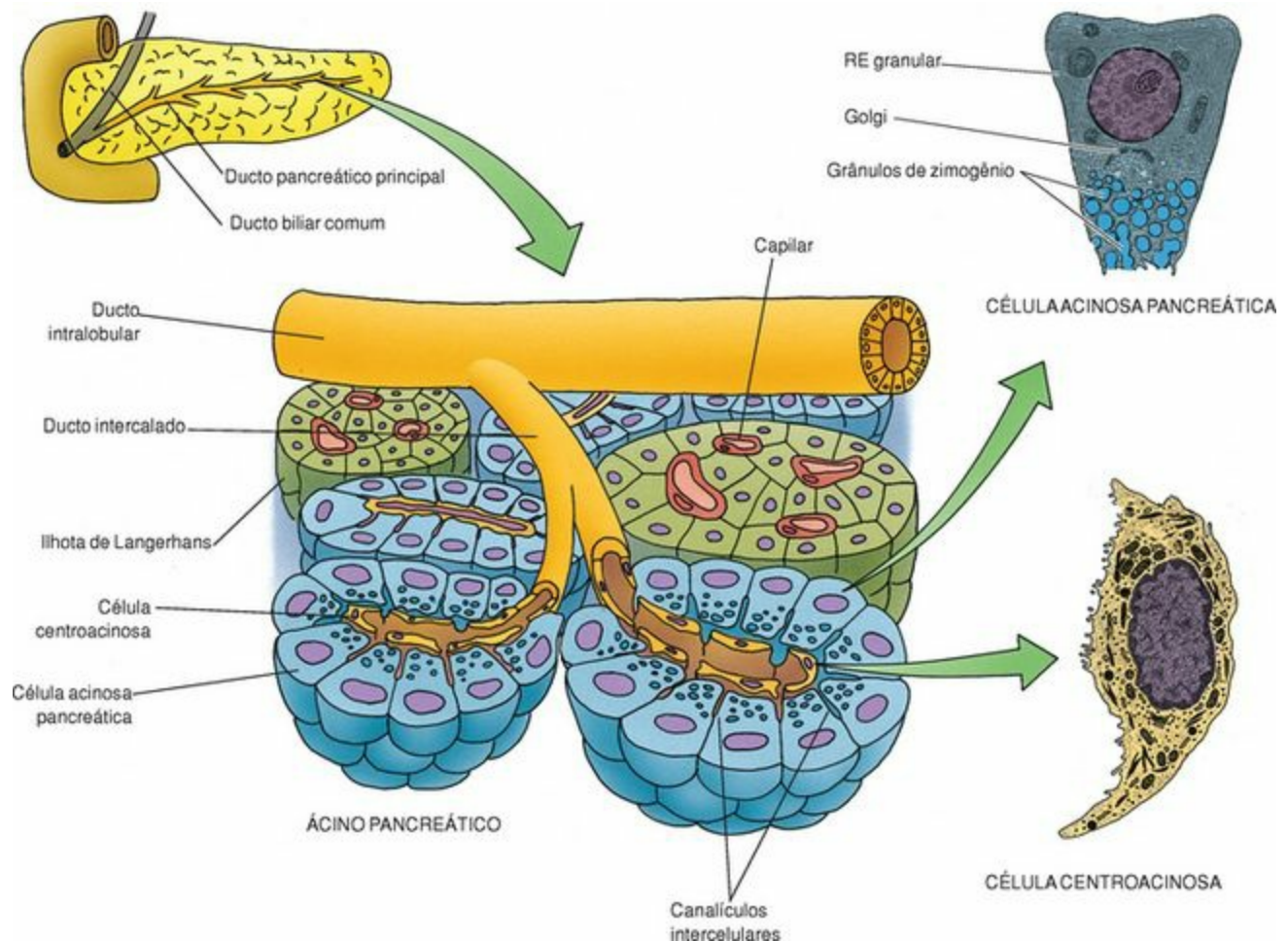


Figura 18-5 O pâncreas com os ácinos secretores, seus tipos celulares e as ilhotas endócrinas de Langerhans.

Porções Secretoras e Ductos

As células acinosas do pâncreas têm receptores para colecistocinina e acetilcolina, enquanto as células centroacinosas e os ductos intercalares possuem receptores para secretina e, talvez, para acetilcolina.

Cada **célula acinosa** tem o formato de uma pirâmide truncada, com sua base apoiada sobre a lâmina basal, separando as células acinosas do compartimento de tecido conjuntivo. O núcleo arredondado da célula é posicionado no citoplasma basal e circundado por citoplasma basófilo (Fig. 18-6). O citoplasma apical da célula, voltado para o lúmen do ácino, é preenchido por **grânulos de secreção (grânulos de zimogênio)** contendo proenzimas, cujo número diminui após uma refeição. A

região do aparelho de Golgi, situada entre o núcleo e os grânulos de zimogênio, varia de tamanho e em relação inversa à concentração de grânulos de zimogênio.

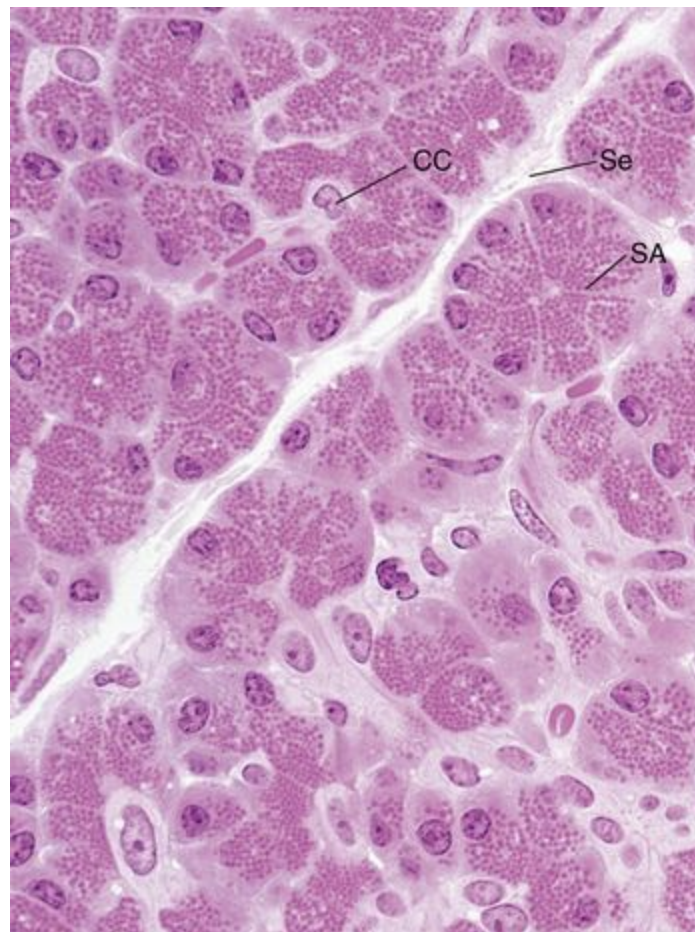


Figura 18-6 Fotomicrografia do pâncreas exócrino de macaco (540×). Observe que os ácinos serosos no corte aparecem como estruturas arredondadas e que muitas das células acinosas possuem muitos grânulos de secreção, conhecidos como grânulos de zimogênio. CC, células centroacinosas; Se, septo; SA, ácino seroso.

As membranas plasmáticas de superfície basal das células acinosas têm receptores para o hormônio **colecistoquinina** e para o neurotransmissor **acetilcolina**, liberado por fibras nervosas parassimpáticas pós-ganglionares. Eletromicrografias de células acinosas mostram um abundante REG localizado no citoplasma basal, um rico suprimento de polissomas e numerosas mitocôndrias exibindo grânulos da matriz. O aparelho de Golgi é bem desenvolvido, mas varia de tamanho, sendo menor quando os grânulos de zimogênio são numerosos e maior após os grânulos liberarem seu conteúdo.

Os grânulos de zimogênio podem liberar seu conteúdo individualmente, ou muitas vesículas secretoras podem se fundir umas às outras, formando um canal que parte do citoplasma apical para o lúmen do ácino.

O **sistema de ductos** do pâncreas inicia-se no centro de cada ácino, com o surgimento dos **ductos intercalares**, cujas porções iniciais são constituídas de **células centroacinosas** claras e cubóides baixas (Figs. 18-5 e 18-6). As células centroacinosas e os ductos intercalares possuem

receptores na sua membrana plasmática basal para o hormônio **secretina** e possivelmente para a **acetilcolina**, liberada pelas fibras parassimpáticas pós-ganglionares. Os ductos intercalares se unem uns aos outros para formarem os **ductos intralobulares** maiores, que em sua maioria convergem para formarem os **ductos interlobulares**. Esses ductos são envolvidos por uma quantidade considerável de tecido conjuntivo e liberam seu conteúdo no **ducto pancreático principal**, que se une ao **ducto biliar comum** antes de abrir-se no duodeno na **papila de Vater**.

Histofisiologia do Pâncreas Exócrino

As células acinosas serosas produzem e liberam enzimas digestivas, enquanto as células centroacinosas e as células dos ductos intercalares liberam uma solução tamponante rica em bicarbonato.

As células acinosas do pâncreas exócrino produzem, armazenam e liberam um grande número de enzimas: amilase pancreática, lipase pancreática, ribonuclease, desoxirribonuclease (DNase) e as proenzimas tripsinogênio, quimotripsinogênio, procarboxipeptidase e pro elastase. As células também produzem um **inibidor da tripsina**, uma proteína que protege a célula da ativação intracelular acidental da tripsina.

A liberação das enzimas pancreáticas é induzida pelo hormônio **colecistoquinina** (ou pancreozimina), produzido pelas células do SNED do intestino delgado (especialmente do duodeno), assim como pela **acetilcolina** liberada pelas fibras parassimpáticas pós-ganglionares.

As células centroacinosas e os ductos intercalares produzem um líquido seroso alcalino, rico em bicarbonato, que neutraliza e tampona o quimo ácido que chega ao duodeno proveniente da região pilórica do estômago. Este fluido é pobre em enzimas, e sua liberação é induzida pelo hormônio **secretina**, produzido pelas células enteroendócrinas do intestino delgado em associação com a **acetilcolina**, liberada pelas fibras parassimpáticas pós-ganglionares. Desta forma, as secreções ricas em enzimas e pobres em enzimas são reguladas separadamente, permitindo que as duas secreções possam ser liberadas em momentos diferentes ou concomitantemente.

O mecanismo admitido para a secreção de íons bicarbonato é que ele seja facilitado pela enzima **anidrase carbônica**, que catalisa a formação do ácido carbônico (H_2CO_3) a partir da água (H_2O) e do dióxido de carbono (CO_2). No meio aquoso do citossol, o H_2CO_3 se dissocia formando H^+ e HCO_3^- ; o HCO_3^- é ativamente transportado para o lúmen do ducto, enquanto o íon hidrogênio (H^+) é transportado para os elementos do tecido conjuntivo.

CORRELAÇÕES CLÍNICAS

Ocasionalmente, as enzimas digestivas pancreáticas tornam-se ativas no citoplasma das células acinosas, resultando em **pancreatite aguda**, que é frequentemente fatal. As alterações histológicas envolvem uma reação inflamatória, necrose dos vasos sangüíneos, proteólise do parênquima pancreático, e destruição enzimática das células adiposas não somente no pâncreas, mas também

na região em torno dele na cavidade abdominal.

O **câncer do pâncreas** é a quinta causa de mortalidade entre todos os cânceres, matando cerca de 25.000 pessoas por ano nos Estados Unidos. Menos de 50% dos pacientes sobrevivem por mais de 1 ano, e menos de 5% sobrevivem por 5 anos. Os homens são mais suscetíveis que as mulheres. Os fumantes têm um risco 70% maior de desenvolverem câncer pancreático que os não-fumantes.

Pâncreas Endócrino

O pâncreas endócrino é constituído de agregados esféricos de células, conhecidos como ilhotas de Langerhans, que estão dispersos entre os ácinos serosos.

Cada **ilhota de Langerhans** é um conglomerado esférico, ricamente vascularizado, de aproximadamente 3.000 células. Cerca de um milhão de ilhotas distribuídas por todo o pâncreas constituem o pâncreas endócrino. Um número um pouco maior de ilhotas está presente na cauda, quando comparada às demais regiões. Cada ilhota é cercada por fibras reticulares, que também penetram na ilhota envolvendo a rede de capilares que a permeia (Fig. 18-7; veja também a Fig. 18-5).

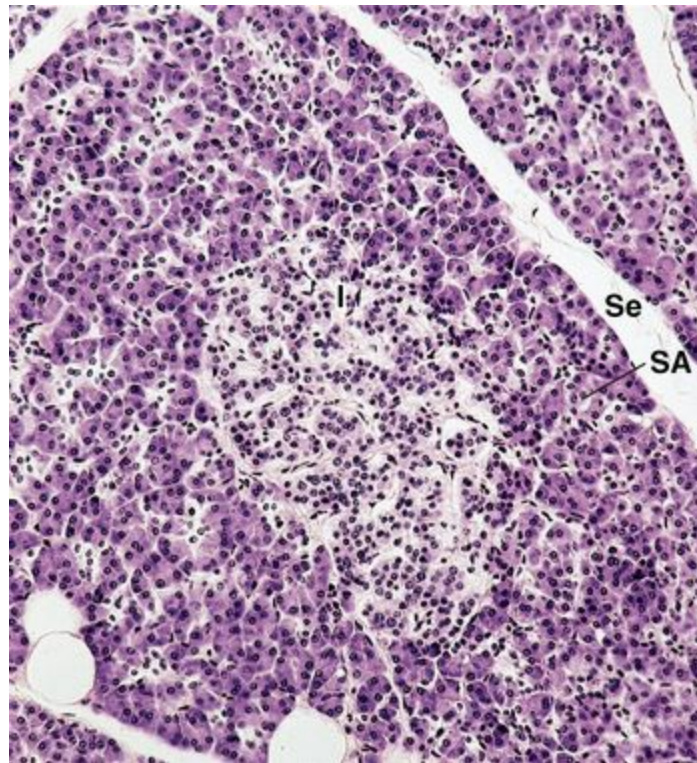


Figura 18-7 Fotomicrografia do pâncreas humano mostrando os ácinos secretores e uma ilhota de Langerhans (I) (132×). A diferença histológica entre o pâncreas exócrino e o pâncreas endócrino é bastante evidente nesta fotomicrografia porque a ilhota é muito maior que os ácinos individuais e de cor mais clara. Se, septo; SA, ácino seroso.

Células Constituintes das Ilhotas de Langerhans

Cinco tipos celulares constituem o parênquima de cada ilhota de Langerhans: células beta (β), células alfa (α), células delta (δ) (células D e D1), células PP (produtoras do polipeptídeo pancreático) e células G (produtoras de gastrina). Essas células não podem ser diferenciadas umas das outras por métodos histológicos de rotina, mas procedimentos imunocitoquímicos permitem que elas sejam distinguidas. Eletromicrografias também mostram aspectos que distinguem as várias células, especialmente o tamanho e a elétrion-densidade de seus grânulos (Fig. 18-8). De outro modo, essas células não apresentam aspectos morfológicos notáveis, mas lembram células especializadas em

síntese de proteínas. O aspecto característico, a localização e os hormônios sintetizados pelas células são apresentados na [Tabela 18-1](#).

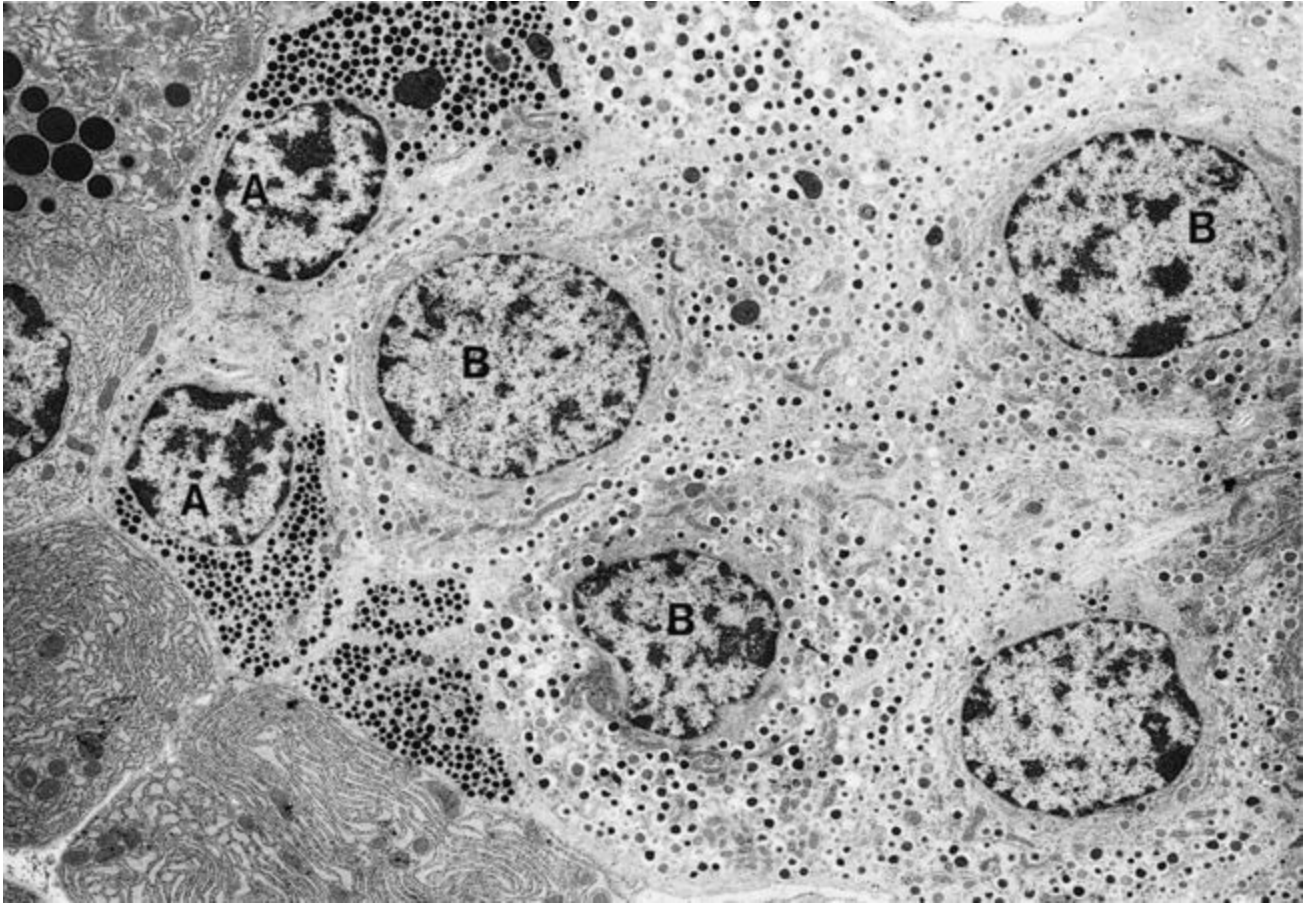


Figura 18-8 Eletromicrografia das células α (A) e β (B) na ilhotas de Langerhans de coelho (5.040 \times). Note que os grânulos das células α são muito mais numerosos, mais compactados, menores e mais densos que os das células β .

(De Jörns A, Grube D: *The endocrine pancreas of glucagon-immunized and somatostatin-immunized rabbits*. *Cell Tissue Res* 265:261-273, 1991.)

Tabela 18-1 Células e Hormônios das Ilhotas de Langerhans

Célula	% do Total	Localização	Ultra-estrutura dos Grânulos	Hormônio e Peso Molecular (Da)	Função
Célula β	70%	Dispersas por toda a ilhota (mas concentradas no centro)	300 nm de diâmetro; grânulo com porção central elétron-densa envolvido por um largo halo elétron-lucente	Insulina, 6.000	Diminui os níveis de glicose do sangue
Célula α	20%	Periferia da ilhota	250 nm de diâmetro; grânulo com porção central elétron-densa com um estreito halo elétron-lucente	Glucagon, 3.500	Aumenta os níveis de glicose do sangue
Célula δ (D e D_1)	5%	Dispersas por toda a ilhota	350 nm de diâmetro; grânulo homogêneo elétron-lucente	<p><i>Célula D:</i> Somatostatina, 1.640</p> <p><i>Célula D_1:</i> Peptídeo intestinal vasoativo (VIP)</p>	<p><i>Parácrina:</i> inibe a liberação de hormônios pelo pâncreas endócrino e de enzimas pelo pâncreas exócrino</p> <p><i>Endócrina:</i> reduz as contrações do trato alimentar e da musculatura lisa da vesícula biliar</p> <p>Induz a glicogenólise; regula o tônus da musculatura lisa e a motilidade intestinais; controla a secreção de íon e água pelas células epiteliais intestinais</p>
Célula G	1%	Dispersas por toda a ilhota	300 nm de diâmetro	Gastrina, 2.000	Estimula a produção de ácido clorídrico pelas células parietais do estômago
Célula PP (célula F)	1%	Dispersas por toda a ilhota	180 nm de diâmetro	Polipeptídeo pancreático, 4.200	Inibe as secreções exócrinas do pâncreas

Histofisiologia do Pâncreas Endócrino

As células das ilhotas de Langerhans produzem insulina, glucagon, somatostatina, gastrina e polipeptídeo pancreático.

Os dois hormônios produzidos em maiores quantidades pelo pâncreas endócrino — insulina e glucagon — atuam diminuindo e aumentando os níveis de glicose do sangue, respectivamente.

A produção de **insulina** inicia-se com a síntese de uma única cadeia polipeptídica, a **pré-pró-insulina**, no REG das **células β** . Nas cisternas do REG, este produto inicial é convertido em **pró-insulina** por clivagem enzimática de um fragmento do polipeptídeo. Na rede *trans-Golgi*, a pró-insulina é acondicionada em vesículas revestidas por clatrina, que perdem a cobertura de clatrina à medida que vão em direção à membrana plasmática. Um segmento da molécula de pró-insulina próximo ao centro desta é removido por autoexcisão, formando assim a insulina, que é constituída de duas curtas cadeias polipeptídicas unidas por ligações dissulfeto. A insulina é liberada no espaço extracelular em resposta a um aumento nos níveis de glicose do sangue, como ocorre após o consumo de uma refeição rica em carboidratos.

A insulina liberada liga-se aos receptores para insulina na superfície de muitas células, especialmente do tecido muscular estriado esquelético, do fígado e das células adiposas. A membrana plasmática destas células também tem proteínas transportadoras de glicose, a **glicose permease (unidades transportadoras de glicose)**, que são ativadas para captarem a glicose, diminuindo, desta maneira, os níveis de glicose do sangue. É interessante notar que vesículas submembranares, ricas em glicose permease, são acrescidas à membrana plasmática durante o estímulo pela insulina e retornam à sua posição intracelular quando os níveis de insulina estão reduzidos.

O **glucagon**, um hormônio polipeptídico produzido pelas **células α** , é liberado em resposta aos baixos níveis de glicose do sangue, assim como pelo consumo de uma refeição pobre em carboidratos e rica em proteínas. Como na produção de insulina, primeiramente é produzido um pró-hormônio, que passa por uma clivagem proteolítica, formando o hormônio ativo. O glucagon atua principalmente nos hepatócitos, levando as células a ativarem as enzimas glicogenolíticas. Estas enzimas quebram o glicogênio reduzindo-o a glicose, que é liberada na circulação sangüínea, aumentando o nível de glicose do sangue. O glucagon também ativa as enzimas hepáticas responsáveis pela **gliconeogênese** (síntese de glicose a partir de fontes que não são carboidratos) quando os depósitos intracelulares de glicogênio estão esgotados.

A **somatostatina**, produzida por um dos dois tipos de **células δ (células D)**, possui tanto efeito parácrino quanto endócrino. Os efeitos parácrinos deste hormônio são a inibição da liberação dos hormônios endócrinos pelas células α e células β vizinhas. Os efeitos endócrinos são sobre as células musculares lisas do trato digestivo e da vesícula biliar, reduzindo a motilidade destes órgãos. A somatostatina é liberada em resposta aos altos níveis de glicose do sangue, aminoácidos ou quilomícrons que ocorrem após uma refeição. O **peptídeo intestinal vasoativo (VIP)** é produzido pelo segundo tipo de células δ , conhecido como **células D₁**. Este hormônio induz a glicogenólise e a

hiperglicemia, além de regular a motilidade intestinal e o tônus da musculatura lisa da parede intestinal. Adicionalmente, o VIP controla a secreção dos íons e água pelas células epiteliais intestinais.

A **gastrina**, liberada pelas **células G**, estimula a liberação de HCl pelo estômago, a motilidade e o esvaziamento gástricos e a taxa de divisão celular das células regenerativas do estômago.

O **polipeptídeo pancreático**, um hormônio produzido pelas **células PP**, inibe as secreções exócrinas do pâncreas e também estimula a liberação de enzimas pelas células principais do estômago, enquanto diminui a liberação de HCl pelas células parietais do estômago.

CORRELAÇÕES CLÍNICAS

O **diabetes mellitus** é uma doença metabólica hiperglicêmica resultante da (1) ausência de produção de insulina pelas células β das ilhotas de Langerhans ou (2) receptores para a insulina defeituosos nas células-alvo. Há duas formas principais do diabetes mellitus, o tipo 1 e o tipo 2 ([Tabela 18-2](#)). A incidência do tipo 2 é cerca de cinco a seis vezes maior que a do tipo 1. Se descontrolados, os dois tipos de diabetes podem apresentar seqüelas debilitantes, incluindo doenças circulatórias, falência renal, cegueira, gangrena, derrames e infartos do miocárdio. O resultado laboratorial mais significativo indicativo do diabetes é representado por níveis elevados de glicose do sangue após jejum noturno.

Tabela 18-2 Comparação entre o Tipo 1 e o Tipo 2 de Diabetes Mellitus

Tipo	Sinônimos Comuns	Características Clínicas	Peso do Paciente	Componente Hereditário	Ilhotas de Langerhans
Tipo 1 (insulino-dependente)	Diabetes do início do crescimento; diabetes juvenil; diabetes idiopático	Início abrupto dos sintomas; idade inferior a 20 anos; nível de insulina no sangue diminuído; a cetoacidose é comum; anticorpos contra células β presentes; doença possivelmente auto-imune; responde à insulina; polifagia, polidipsia, poliúria	Normal (ou perda de peso a despeito do aumento da ingestão de alimentos)	Cerca de 50% de concordância em gêmeos idênticos; fatores ambientais não são importantes para o desenvolvimento da doença	Diminuição do tamanho e do número de células β ; ilhotas atrofiadas e fibrosadas
Tipo 2 (não-insulino-dependente)	Diabetes do adulto; diabetes cetose-resistente	Início após os 40 anos de idade; leve diminuição do nível de insulina no sangue; cetoacidose é rara; ausência de anticorpos contra células β ; liberação de insulina prejudicada; resistente à insulina; diminuição no número de receptores para insulina; sinalização pós-receptor deficiente	80% dos indivíduos afetados são obesos	Cerca de 90%-100% de concordância em gêmeos idênticos	Uma pequena diminuição no número de células β ; presença de amilina no tecido ao redor das células β

O **diabetes tipo 1** (diabetes insulino-dependente; diabetes juvenil) usualmente afeta pessoas antes dos 20 anos de idade. Ele é caracterizado por três sinais cardinais — **polidipsia** (sede constante), **polifagia** (fome descontrolada) e **poliúria** (excesso de urina).

O **diabetes tipo 2** (diabetes não-insulino-dependente) é o *tipo mais comum* e geralmente afeta pessoas acima dos 40 anos de idade.

A **síndrome de Verner-Morrison (cólera pancreática)** é caracterizada por uma diarreia líquida intensa que resulta em hipocalemia e hipocloridria. Ela é causada pela produção e liberação excessivas de peptídeo intestinal vasoativo devido ao adenoma de células D_1 que produzem este hormônio. Frequentemente, os tumores de células D_1 são malignos.

FÍGADO

O fígado, pesando aproximadamente 1.500 g, é a maior glândula do corpo. Ele está localizado no quadrante superior direito da cavidade abdominal, logo abaixo do diafragma. O fígado é subdividido em quatro lobos — direito, esquerdo, quadrado e caudado — dos quais os dois primeiros constituem sua maior parte (Fig. 18-9A).

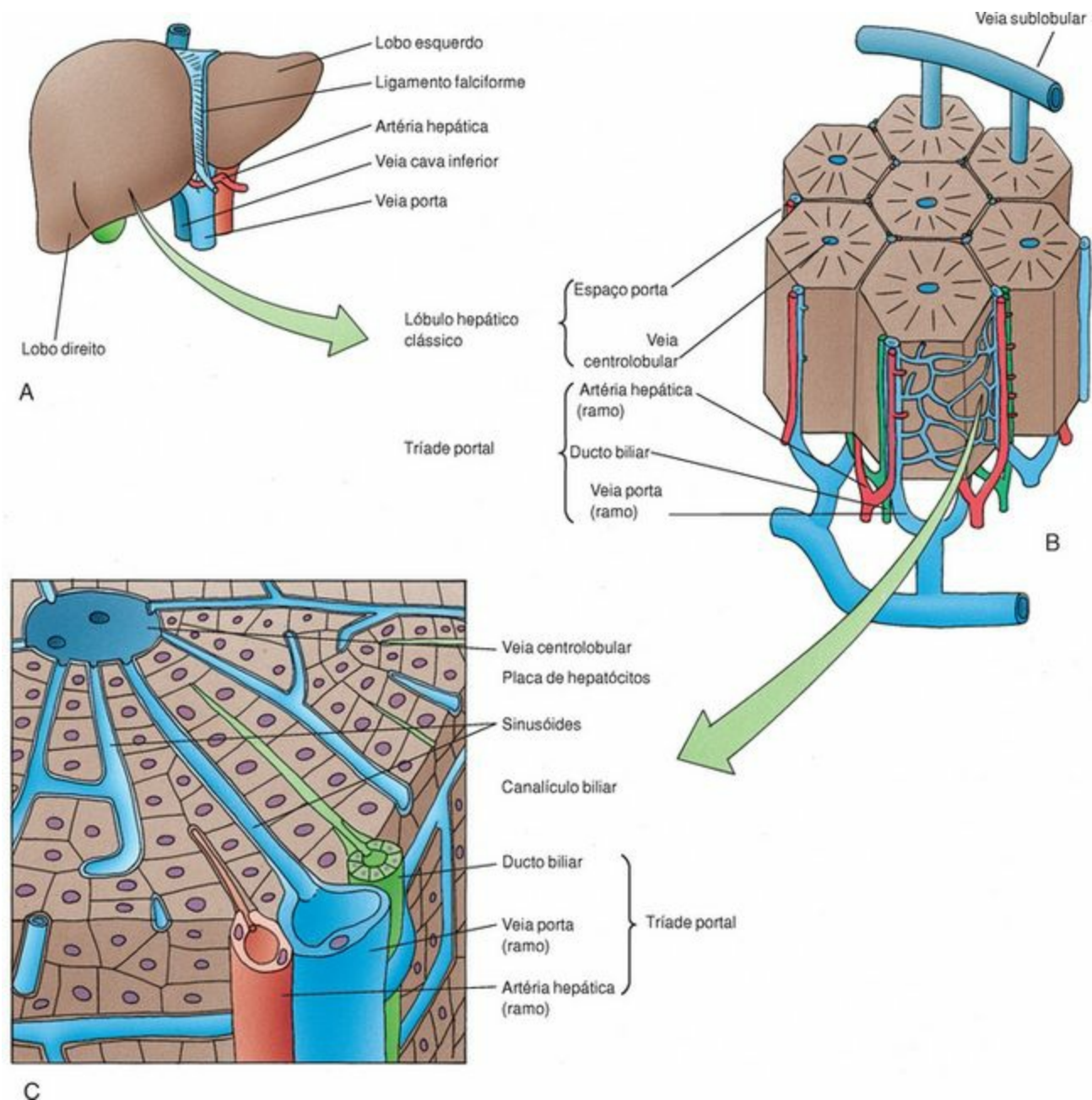


Figura 18-9 Fígado. **A**, Anatomia macroscópica do fígado. **B**, Lóbulos hepáticos clássicos mostrando os espaços porta e as veias centrolobulares. **C**, Porção do lóbulo hepático clássico mostrando o espaço porta, as placas de hepatócitos, os sinusóides e os canalículos biliar-

Similarmente ao pâncreas, o fígado possui funções endócrinas e exócrinas; entretanto, ao contrário do pâncreas, a mesma célula no fígado (o **hepatócito**) é responsável pela formação da **bile** — a secreção exócrina do fígado — e pela formação de seus numerosos produtos endócrinos. Além

disso, os hepatócitos convertem substâncias nocivas em materiais não-tóxicos que são excretados na bile.

Estrutura Hepática Geral e Suprimento Vascular

A face inferior e côncava do fígado contém a porta do fígado (porta hepatis), através da qual a veia porta e a artéria hepática trazem sangue para o fígado e através da qual os ductos biliares drenam a bile do fígado.

Com exceção da área nua, o fígado é completamente envolvido pelo peritônio, que forma um epitélio simples pavimentoso por sobre a **cápsula** de tecido conjuntivo denso modelado (**cápsula de Glisson**) desta glândula. A cápsula de Glisson é fracamente presa ao longo de toda a circunferência do fígado, exceto na porta do fígado (*porta hepatis*), onde ela penetra no fígado formando um conduto para os vasos sangüíneos e linfáticos e para os ductos biliares. O fígado é incomum, pois seus elementos de tecido conjuntivo são escassos; portanto, a maioria do fígado é constituída de células parenquimatosas uniformes, os **hepatócitos**.

A superfície superior do fígado é convexa, enquanto sua região inferior possui uma endentação semelhante a um hilo, a **porta do fígado**. O fígado possui um duplo suprimento sangüíneo, recebendo sangue oxigenado da **artéria hepática esquerda** e da **artéria hepática direita** (25%), e sangue rico em nutrientes através da **veia porta** (75%). Os dois vasos entram no fígado pela porta do fígado. O sangue sai do fígado pela região posterior do órgão através das **veias hepáticas**, que lançam seu conteúdo na veia cava inferior. A bile também sai do fígado pela porta do fígado, através dos ductos hepáticos direito e esquerdo, para ser lançada na **vesícula biliar** para concentração e armazenamento.

Como o fígado ocupa uma posição central no metabolismo, todos os nutrientes (exceto os quilomícrons e lipídios com menos de 12 carbonos de comprimento) absorvidos no trato digestivo são transportados diretamente para este órgão através da veia porta. Além disso, o sangue rico em ferro, proveniente do baço, é dirigido, através da veia porta, diretamente ao fígado para processamento. A maior parte do material nutritivo levado ao fígado é convertida pelos **hepatócitos** em produtos de armazenamento, como o glicogênio, que é liberado como glicose quando esta é necessária para o corpo.

Os hepatócitos são arranjados em lóbulos hexagonais (**lóbulos hepáticos clássicos**) com cerca de 2 mm de comprimento e 700 µm de diâmetro. Estes lóbulos são claramente demarcados por delgados septos conjuntivos e por áreas de tecido conjuntivo (conhecidos como tratos portais ou espaços porta) em animais como o porco e o camelo. Entretanto, por causa da escassez de tecido conjuntivo e da disposição muito próxima dos lóbulos em humanos, só é possível ter uma idéia aproximada dos limites dos lóbulos clássicos.

Nos locais onde três lóbulos entram em contato uns com os outros, os elementos do tecido conjuntivo são mais abundantes, e estas regiões são conhecidas como **espaços porta** (ou **tratos portais**). Além dos vasos linfáticos, os espaços porta contêm as seguintes três estruturas, sendo que cada uma delas segue o eixo longitudinal de cada lóbulo (Fig. 18-9B):

Delicados ramos da artéria hepática

Ramos da veia porta (geralmente o maior dos três componentes da tríade portal)

Ductos biliares interlobulares (reconhecíveis pelo seu epitélio simples cúbico)

Os espaços porta estão isolados do parênquima hepático pela **placa limitante**, uma estreita faixa periférica de hepatócitos modificados. Um estreito espaço, o **espaço de Möll**, separa a placa limitante do tecido conjuntivo dos septos e dos espaços porta.

Embora se espere encontrar seis espaços porta ao redor de cada lóbulo clássico, geralmente só *três* espaços porta estão igualmente distribuídos em um corte aleatório (Fig. 18-9B). Ao longo de toda a extensão de cada delgado ramo da artéria hepática no espaço porta, originam-se ramificações delicadas conhecidas como **arteríolas distribuidoras**; como braços estendidos para fora, elas seguem em direção aos espaços porta vizinhos por entre arteríolas semelhantes. Vasos menores, conhecidos como **arteríolas de entrada**, ramificam-se a partir das arteríolas distribuidoras (ou do vaso que as precede). Além disso, ductos biliares interlobulares são circundados por um **plexo vascular peribiliar**. As vênulas são de dois tamanhos: as **vênulas distribuidoras**, maiores, e as **vênulas de entrada**, menores.

O eixo longitudinal de cada lóbulo hepático clássico é ocupado pela **veia centrolobular**, a tributária inicial da veia hepática. Os hepatócitos se irradiam como raios de uma roda, a partir da veia centrolobular, formando placas fenestradas anastomosadas de células, separadas umas das outras por grandes espaços vasculares conhecidos como **sinusóides hepáticos** (Fig. 18-10; veja também a Fig. 18-9C). As **arteríolas de entrada**, as **vênulas de entrada** e ramos do **plexo capilar peribiliar** perfuram a placa limitante (de hepatócitos modificados) unindo-se aos sinusóides hepáticos (Fig. 18-10). Quando o sangue chega nos sinusóides, ele flui consideravelmente, e lentamente, dirige-se para a veia centrolobular.

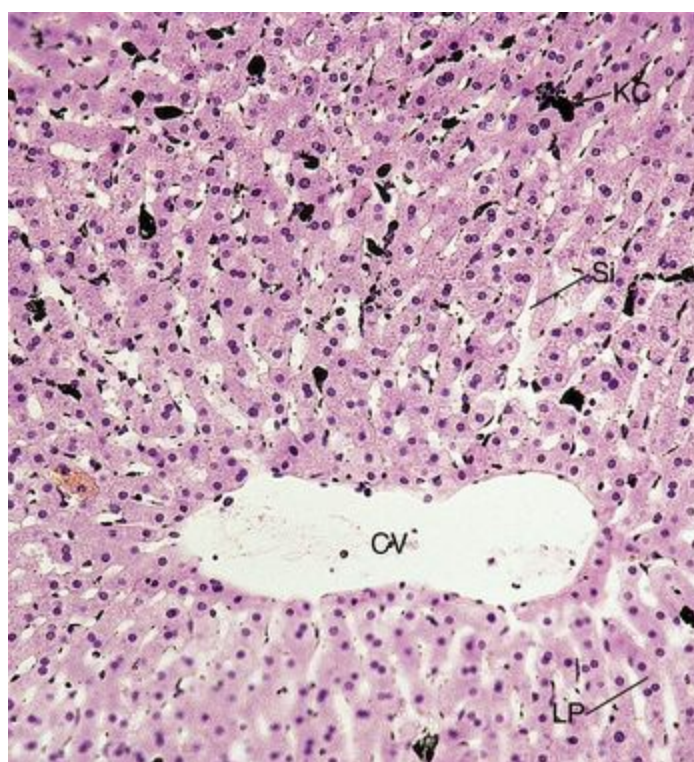


Figura 18-10 Fotomicrografia do fígado de um cão mostrando a veia centrolobular (CV), as placas de hepatócitos (LP) e os sinusóides (Si) (270×). Neste animal, foi injetada tinta da Índia que

foi fagocitada pelas células de Kupffer (KC), que, conseqüentemente, aparecem como pontos negros.

Por haver somente uma veia centrolobular em cada lóbulo, ela recebe sangue de todos os sinusóides do lóbulo e seu diâmetro aumenta à medida que ela avança através do lóbulo. Quando a veia centrolobular sai do lóbulo, ela termina na **veia sublobular**. Numerosas veias centrolobulares desembocam em uma única veia sublobular; as veias sublobulares se unem umas às outras, formando as **veias coletoras**, que, por sua vez, formam as veias hepáticas direita e esquerda.

Os Três Conceitos de Lóbulos Hepáticos

Os três conceitos de lóbulos hepáticos são os lóbulos hepáticos clássicos, os lóbulos portais e os ácinos hepáticos (ácinos de Rappaport).

Existem três conceitos básicos para a lobulação hepática (Fig. 18-11). O **lóbulo hepático clássico** foi o primeiro a ser definido histologicamente porque a organização do tecido conjuntivo no fígado de porco proporcionou um raciocínio óbvio. Neste conceito, o sangue flui da periferia para o *centro do lóbulo*, em direção à veia centrolobular. A bile, produzida pelos hepatócitos, entra em pequenos espaços intercelulares, os **canaliculos biliares**, localizados entre os hepatócitos, e flui para a *periferia do lóbulo*, para os ductos biliares interlobulares dos espaços porta.

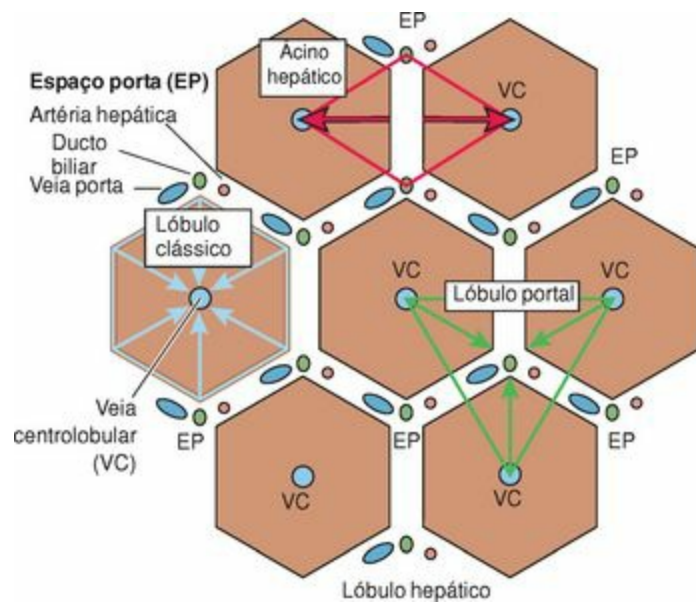


Figura 18-11 Os três tipos de lóbulos hepáticos: o lóbulo hepático clássico, o lóbulo portal e o ácino hepático.

O conceito de uma secreção exócrina fluindo para a periferia não era consistente com a situação dos ácinos da maioria das glândulas, onde a secreção entra em um lúmen central do ácino. Por isso, os histologistas sugeriram que todos os hepatócitos que lançam sua bile em um ducto interlobular determinado constituem um lóbulo, denominado **lóbulo portal**. Em cortes histológicos, o lóbulo

portal é definido com a região triangular cujo centro é o espaço porta e cuja periferia é limitada pelas linhas retas imaginárias que unem as três veias centrolobulares, que formam os três ápices do triângulo.

Um terceiro conceito para a lobulação hepática é baseado no fluxo sanguíneo da arteríola distribuidora e, conseqüentemente, sobre a ordem na qual os hepatócitos degeneram após agressões tóxicas ou hipóxicas. Este lóbulo ovóide, ou com forma de diamante, é conhecido como **ácino hepático (ácino de Rappaport)**. Ele é visualizado como tendo três regiões concêntricas mal definidas de parênquima hepático circundando uma artéria distribuidora em posição centrolobular. A camada mais externa, a zona 3, estende-se até a veia centrolobular e é, dentre as três zonas de um ácino, a região mais pobre em oxigênio. A região restante está dividida em duas zonas iguais (1 e 2); a zona 1 é a mais rica em oxigênio.

Sinusóides Hepáticos e Placas de Hepatócitos

Placas de células hepáticas delimitam espaços vasculares entre elas que são revestidos por células endoteliais. Os espaços vasculares são conhecidos como sinusóides hepáticos.

Placas de hepatócitos, que se anastomosam, e que apresentam não mais que duas células de espessura — antes dos 7 anos de idade — e com uma célula de espessura após esta idade, irradiam-se a partir da veia centrolobular em direção à periferia do lóbulo hepático clássico (Fig. 18-9C). Os espaços entre as placas dos hepatócitos são ocupados por sinusóides hepáticos, e o sangue que flui nesses amplos vasos é impedido de ter contato com os hepatócitos pela presença de um revestimento endotelial constituído de **células de revestimento sinusoidal**. Frequentemente, as células deste revestimento endotelial não fazem contato umas com as outras, deixando aberturas de até 0,5 μm entre elas. As células de revestimento sinusoidal também possuem fenestras que estão presentes em grupos conhecidos como **placas em peneira**. Desta forma, substâncias com partículas menores que 0,5 μm de diâmetro podem deixar o lúmen do sinusóide com relativa facilidade.

Macrófagos residentes, conhecidos como **células de Kupffer**, estão associados às células de revestimento endotelial dos sinusóides (Figs. 18-12 e 18-13). Frequentemente, fagossomas das células de Kupffer contêm material particulado e restos celulares endocitados, especialmente de hemácias senescentes que foram destruídas por estas células. Eletromicrografias de células de Kupffer mostram numerosas projeções semelhantes a filopódios, mitocôndrias, urna pequena quantidade de REG, um pequeno aparelho de Golgi, e abundantes lisossomas e endossomas tardios. Como estas células não estabelecem junções intercelulares com as células vizinhas, tem-se sugerido que elas podem ser fagócitos migratórios.

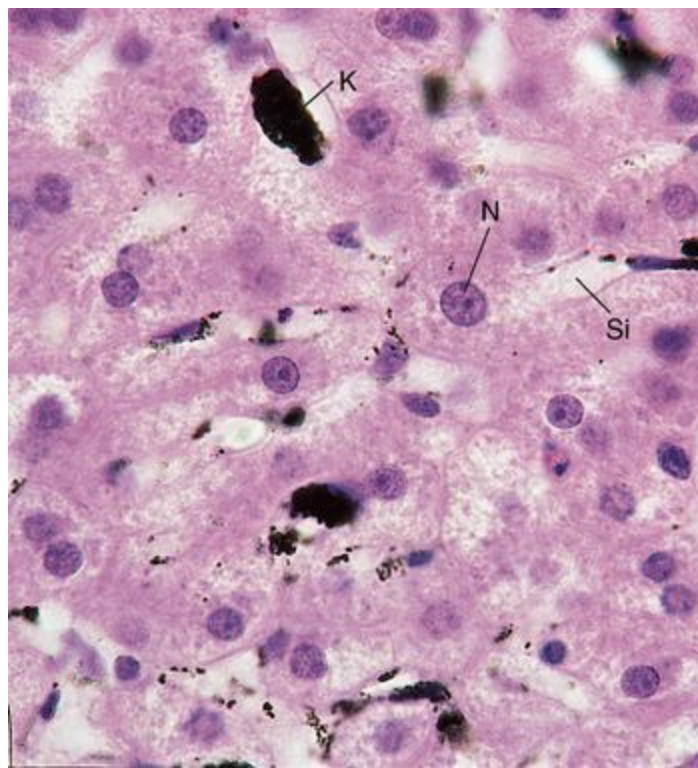


Figura 18-12 Fotomicrografia de um fígado de cão mostrando as placas de hepatócitos, sinusóides (Si) e células de Kupffer contendo tinta da Índia (K) (540×). N, núcleo.

Espaço Perissinusoidal de Disse

O estreito espaço entre uma placa de hepatócitos e as células de revestimento dos sinusóides é conhecido como espaço perissinusoidal de Disse.

As células de revestimento dos sinusóides são separadas dos hepatócitos por um estreito espaço de Disse (espaço perissinusoidal), e o plasma que extravasa dos sinusóides tem livre acesso a este espaço ([Fig. 18-14](#); veja também a [Fig. 18-13](#)). Os microvilos dos hepatócitos ocupam grande parte do espaço de Disse; a extensa área da superfície dos microvilos facilita a troca de materiais entre a circulação sangüínea e os hepatócitos. Os hepatócitos *não* entram em contato com a circulação sangüínea; em vez disso, o espaço de Disse age como um compartimento intermediário entre eles.

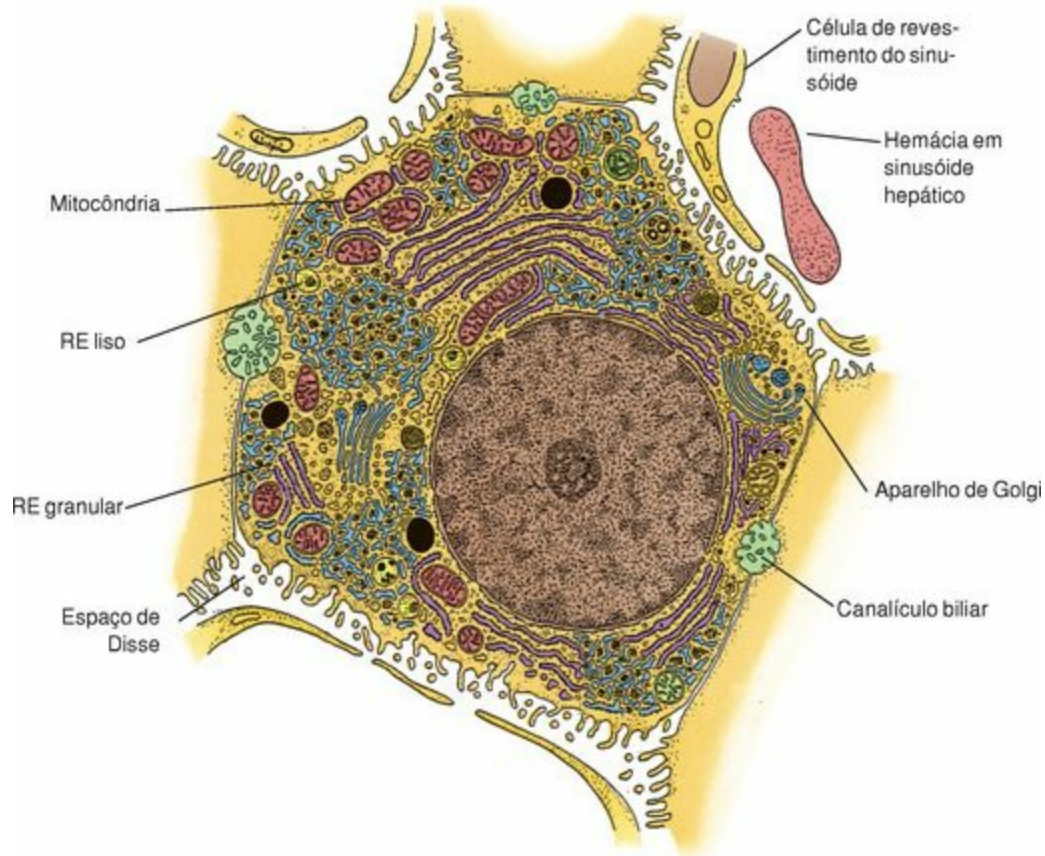


Figura 18-14 Um hepatócito e seus domínios sinusoidais e laterais. RE, retículo endoplasmático.

(De Lentz TL: Cell Fine Structure: An Atlas of Drawings of Whole-Cell Structure. Philadelphia, WB Saunders, 1971.)

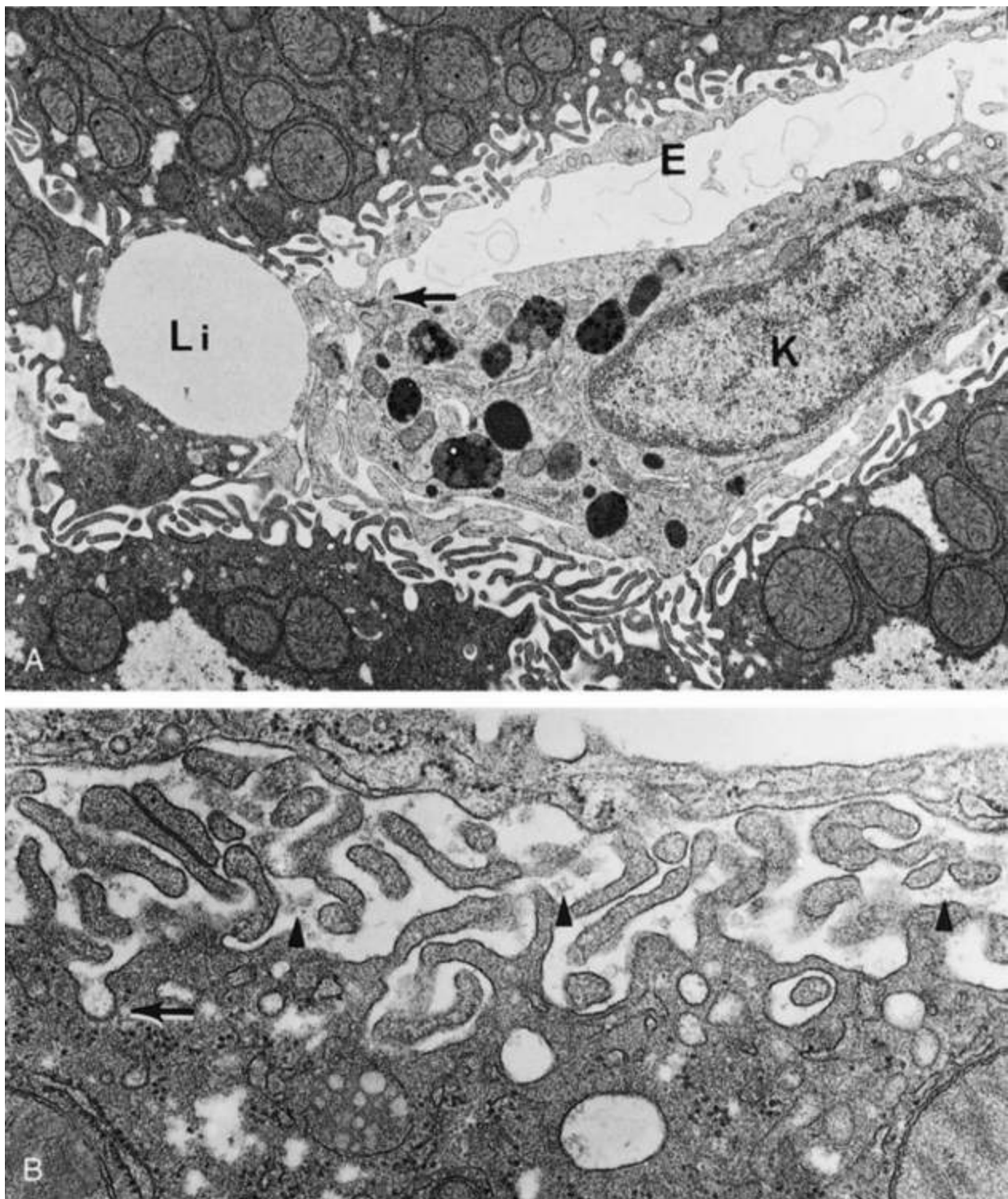


Figura 18-13 Eletromicrografias de fígado de musaranho. **A**, Observe o sinusóide, com suas células de revestimento sinusoidal (E), uma célula de Kupffer (K) e uma pequena região de uma célula de Ito contendo uma gotícula lipídica (Li) (8.885×). **B**, Um maior aumento do hepatócito mostra seus numerosos microvilos (*pontas de setas*) projetando-se para o espaço de Disse e o processo de pinocitose (*seta*) (29.670×).

(De Matsumoto E. Hirose K: *Some observations on the structure of Suncus liver with special reference to the vitamin A-storing cell. Am J Anat* 167:193-204, 1983.)

Embora o espaço perissinusoidal contenha fibras colágenas do tipo III (fibras reticulares) que suportam os sinusóides, assim como uma quantidade limitada de colágeno do tipo I e do tipo IV, uma

lâmina basal está ausente. Ocasionalmente, fibras nervosas amielínicas e **células hepáticas estreladas** (também conhecidas como **células de Ito** e **células armazenadoras de lipídios**) têm sido observadas neste espaço (Fig. 18-13). Acredita-se que as células hepáticas estreladas armazenem vitamina A, produzam e liberem colágeno do tipo III no espaço de Disse, secretem fatores de crescimento necessários à formação de novos hepatócitos, e formem tecido conjuntivo fibroso substituindo os hepatócitos danificados por toxinas. Adicionalmente, células semelhantes a linfócitos denominadas de *pit cells*, que apresentam curtos pseudópodos e grânulos citoplasmáticos, têm sido observadas no espaço perissinusoidal de cepas de ratos. Acredita-se que estas células sejam células *natural killer*, também presentes no fígado humano.

Ductos Hepáticos

O sistema de ductos hepáticos é constituído de colangiólos, canais de Hering e ductos biliares, que conduzem a ductos biliares cada vez maiores e finalmente terminam nos ductos hepáticos direito e esquerdo.

Os canalículos biliares se anastomosam uns com os outros, formando túneis entre os hepatócitos, constituindo uma espécie de labirinto. À medida que estes canalículos biliares chegam à periferia dos lóbulos clássicos, eles se fundem com **colangiólos**, curtos túbulos constituídos de uma combinação de hepatócitos, células cubóides baixas, e ocasionais células ovais. A bile dos colangiólos entra nos **canais de Hering**, delgadas ramificações dos **ductos biliares interlobulares** que se irradiam paralelamente às arteríolas e vênulas de entrada. Os ductos biliares interlobulares se unem para formar condutos cada vez maiores, que acabam por se unir para formar o **ducto hepático direito** e o **ducto hepático esquerdo**. O sistema extra-hepático de ductos biliares será descrito adiante. Grande parte das células dos canais de Hering é constituída de **células cubóides** baixas, mas interpostas entre elas estão algumas **células cubóides** que são capazes de proliferação. A progênie destas células ovais pode dar origem às células cubóides do sistema de ductos biliares, assim como a hepatócitos.

As células epiteliais cubóides dos colangiólos, canais de Hering e ductos biliares interlobulares secretam um fluido rico em bicarbonato semelhante àquele produzido pelo sistema de ductos do pâncreas. A formação e a liberação deste tampão alcalino são controladas pelo hormônio secretina, produzido por células do sistema neuroendócrino difuso (SNED) do duodeno. Este fluido atua, juntamente com o fluido do pâncreas, neutralizando o quimo ácido que entra no duodeno.

Hepatócitos

Os hepatócitos são células poligonais, com cerca de cinco a 12 faces e com aproximadamente 20 a 30 µm de diâmetro, que estão bem próximas umas às outras formando placas anastomosadas, com uma a duas células de espessura. Essas células exibem variações em suas propriedades estruturais, histoquímicas e bioquímicas, dependendo de sua localização nos lóbulos hepáticos.

Domínios da Membrana Plasmática dos Hepatócitos

As membranas plasmáticas dos hepatócitos são consideradas como tendo dois domínios: lateral e sinusoidal.

Os hepatócitos estão organizados de tal maneira que cada célula não somente entra em contato com outros hepatócitos, mas também faz limite com um espaço de Disse. Portanto, considera-se que a membrana plasmática dos hepatócitos tenha domínios laterais e domínios sinusoidais.

DOMÍNIOS LATERAIS

Os domínios laterais são responsáveis pela formação dos canalículos biliares.

Os domínios laterais da membrana plasmática dos hepatócitos formam elaborados espaços celulares, semelhantes a labirintos, com 1 a 2 μm de diâmetro, conhecidos como canalículos biliares, canais que conduzem a bile por entre os hepatócitos para a periferia do lóbulo hepático clássico (Fig. 18-9C). O vazamento da bile dos canalículos é impedido pela formação de zônulas de oclusão entre hepatócitos contíguos, isolando estes condutos do restante do espaço extracelular.²

Microvilos curtos e abaulados se projetam dos hepatócitos para dentro dos canalículos biliares, desta forma aumentando as áreas de superfície através das quais a bile será secretada (Fig. 18-14). Os eixos de actina destes microvilos se misturam com a espessa rede de actina e filamentos intermediários que reforçam a região da membrana plasmática do hepatócito, que participa da formação dos canalículos biliares.

As membranas plasmáticas que formam as paredes dos canalículos biliares mostram altos níveis de atividade de $\text{Na}^+, \text{K}^+ \text{-ATPase}$ e da enzima **adenilatociclase**. Os domínios laterais também possuem junções comunicantes isoladas, através das quais os hepatócitos podem se comunicar entre si.

DOMÍNIOS SINUSOIDAIS

Os domínios sinusoidais formam microvilos que se projetam para o espaço perissinusoidal de Disse.

Os domínios sinusoidais das membranas plasmáticas dos hepatócitos também possuem microvilos que se projetam para o espaço de Disse (Figs. 18-13 e 18-14). Já foi calculado que estes microvilos aumentam a área da superfície do domínio sinusoidal em um fator de 6, facilitando a troca de materiais entre o hepatócito e o plasma no espaço perissinusoidal. Esta membrana plasmática é rica em receptores de manose-6-fosfato, Na^+, K^+ -ATPase e adenilatociclase, porque é nela que as secreções endócrinas do hepatócito são lançadas e entram no sangue sinusoidal, e que o material levado pela corrente sangüínea é transportado para o interior do citoplasma do hepatócito.³

Organelas e Inclusões dos Hepatócitos

Os hepatócitos são células grandes e ricas em organelas que produzem a secreção exócrina da bile assim como um grande número de secreções endócrinas. Além disso, estas células podem desempenhar uma grande quantidade de funções metabólicas.

Embora os hepatócitos constituam apenas 60% do número total de células, eles compõem cerca de 75% do peso do fígado. Estas células produzem a **bile primária**, que é modificada pelas células do revestimento epitelial dos ductos biliares e da vesícula biliar e se torna a **bile**. Aproximadamente 75% dos hepatócitos possuem um único núcleo, e o restante possui dois núcleos. Os núcleos variam de tamanho, sendo que os menores (50% dos núcleos) se configuram como diplóides, e os maiores, sendo poliplóides, apresentam os maiores núcleos, chegando a 64 N.

Os hepatócitos sintetizam ativamente as proteínas para seu próprio uso assim como para a exportação. Portanto, eles possuem abundantes ribossomos livres, REG, e aparelho de Golgi (Fig. 18-15 e Fig. 18-16). Cada célula possui vários conjuntos de aparelhos de Golgi, localizados preferencialmente na vizinhança dos canalículos biliares.

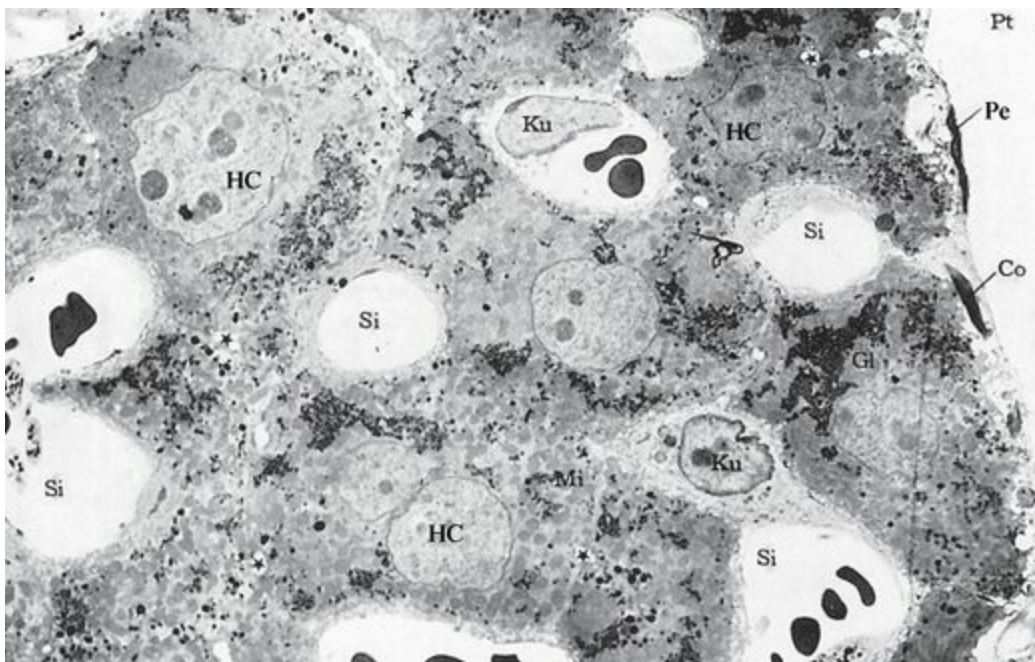


Figura 18-15 Eletromicrografia de pequeno aumento do fígado de um rato (2.535×). Grande parte da superfície do fígado é coberta por um peritônio (Pe), que reveste a cápsula de tecido conjuntivo rico em colágeno (Co) do fígado. Observe os sinusóides (Si), as células de Kupffer (Ku) e os depósitos de glicogênio (Gl) no citoplasma do hepatócito (HC). Os canalículos biliares estão marcados por *asteriscos* (*). Mi, mitocôndrias; Pt, cavidade peritoneal.

(De Rhodin JAG: *An Atlas of Ultrastructure*. Philadelphia, WB Saunders, 1963.)



Figura 18-16 Eletromicrografia de um hepatócito de rato (2.500×).

(De Tandler B, Krahenbuhl S, Brass EP: Unusual mitochondria in the hepatocytes of rats treated with a vitamin B 12 analogue. Anat Rec 231:1-6, 1991.)

Por causa da grande necessidade de energia dos hepatócitos, cada célula possui em torno de 2.000 mitocôndrias. As células próximas à veia centrolobular (zona 3 do ácino hepático) possuem quase o dobro de mitocôndrias, embora sejam consideravelmente menores que as mitocôndrias dos hepatócitos da área periportal (zona 1 do ácino hepático). Os hepatócitos também possuem uma grande quantidade de endossomas, lisossomas e peroxissomas.

A quantidade de retículo endoplasmático liso (REL) dos hepatócitos varia não somente com a região, mas também com a função. As células na zona 3 do ácino hepático são muito mais ricas em REL que aquelas da área periportal. Além disso, a presença de certas drogas e toxinas no sangue induz o aumento do conteúdo de REL dos hepatócitos, porque a detoxificação ocorre dentro das cisternas desta organela.

CORRELAÇÕES CLÍNICAS

Pessoas que tenham consumido substâncias hepatotóxicas, como o álcool, apresentam um aumento no número de depósitos de lipídios nos hepatócitos da zona 3 dos ácinos hepáticos. Além disso,

pessoas que tomam barbitúricos apresentam um aumento na quantidade de REL dos hepatócitos da zona 3. Uma vez que esta zona tem os mais baixos níveis de oxigênio dentre as três zonas, esta é a região do ácino hepático que está mais suscetível à necrose em casos de injúrias hepáticas severas.

Os alcoólatras e as pessoas que sofrem de obstrução do trato biliar ou envenenamento crônico têm o risco de desenvolverem **cirrose**, uma doença caracterizada por fibrose, degeneração dos hepatócitos e desintegração da organização normal do fígado.

A **doença de Wilson** é uma condição hereditária na qual o fígado não elimina o cobre através de sua transferência para a bile. Em vez disso, o cobre acumula-se nos olhos, onde aparece como anéis de tonalidade verde a dourada na córnea; no cérebro, ele interfere nas funções normais, causando tremores, afasia e, ocasionalmente, psicose; e no fígado, ele causa cirrose. Se deixada sem tratamento, a doença pode ser fatal, mas o uso de um agente quelante, normalmente a penicilina, ligase ao cobre e facilita sua eliminação do corpo.

Os hepatócitos contêm quantidades variáveis de inclusões sob a forma de gotículas lipídicas e glicogênio (Fig. 18-17). As gotículas lipídicas são, em sua maioria, **lipoproteínas de densidade muito baixa (VLDLs)** e são especialmente proeminentes após o consumo de uma refeição gordurosa.

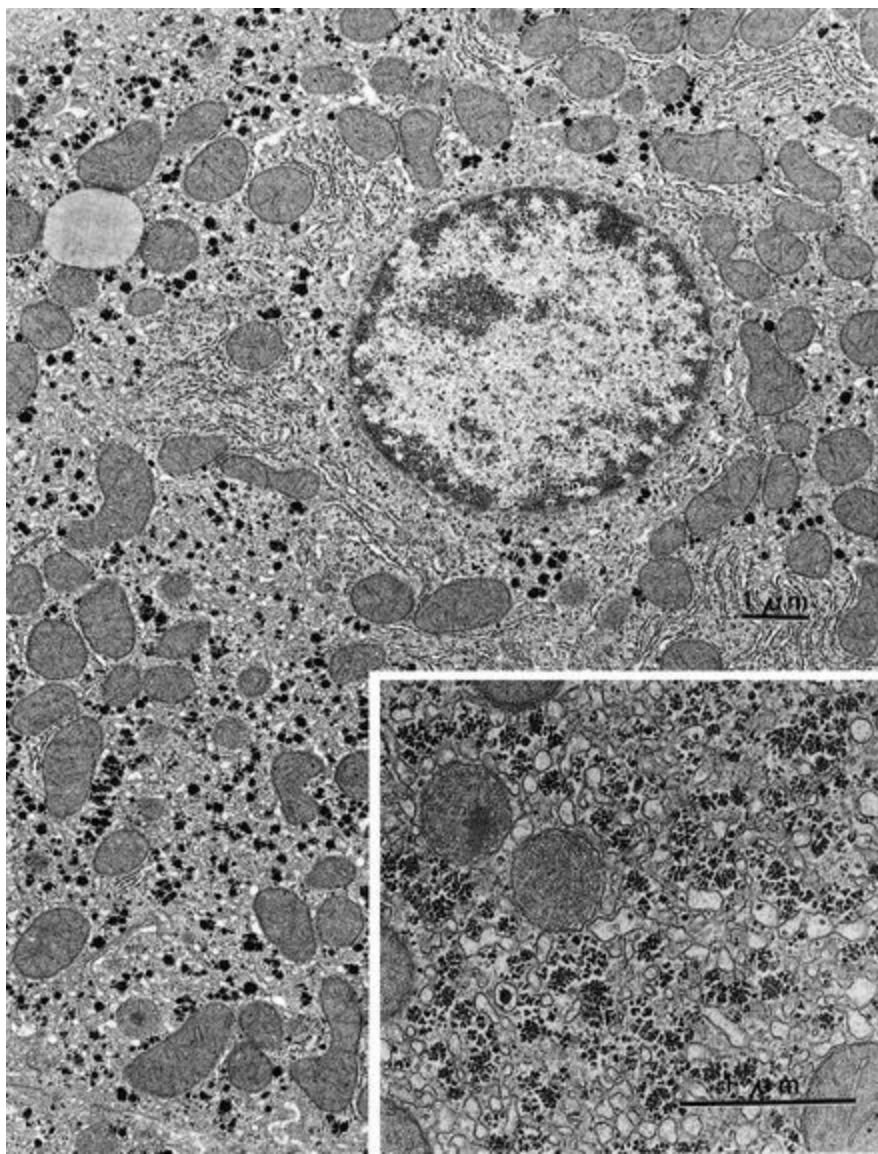


Figura 18-17 Eletromicrografia de depósitos de glicogênio e de lipídios em um hepatócito de localização periférica da veia centrolobular de rato. Barra = 1 μm . *Detalhe*: Partículas de glicogênio altamente ampliadas.

(De Cardell RR, Cardel EL: *Heterogenicity of glycogen distribution in hepatocytes*. *J Electron Microsc Techn* 14:126-139, 1987.)

Os depósitos de **glicogênio** estão presentes como acúmulos de grânulos elétron-densos com 20 a 30 nm de tamanho, conhecidos como **partículas β** , localizados nas imediações do REL. A distribuição de glicogênio varia de acordo com a localização do hepatócito. Hepatócitos vizinhos aos espaços porta (zona 1 do ácino hepático) apresentam um grande acúmulo de partículas β circundadas pelo REL, enquanto os hepatócitos periféricas às veias centrolobulares (zona 3 do ácino hepático) mostram depósitos difusos de glicogênio (Fig. 18-17). O número destas partículas varia de acordo com a dieta do indivíduo. Elas são abundantes após a alimentação e ocorrem em menor número durante o jejum.

Histofisiologia do Fígado

O fígado desempenha tanto um papel exócrino como endócrino, assim como a função protetora de detoxificação das toxinas e eliminação das hemácias senescentes.

O fígado pode exercer até 100 funções diferentes, em sua maioria desempenhadas pelos hepatócitos. Cada uma destas células hepáticas produz não somente a secreção exócrina da bile, mas também várias secreções endócrinas. Os hepatócitos metabolizam os produtos finais da absorção do trato alimentar, os armazenam como produtos de inclusões e os liberam em resposta a sinais hormonais e nervosos. Os hepatócitos também detoxificam drogas e toxinas (protegendo o corpo de seus efeitos deletérios) e transferem IgA secretora do espaço de Disse para a bile. Além disso, as células de Kupffer fagocitam partículas estranhas presentes no sangue e hemácias senescentes.

Produção da Bile

A bile, um fluido produzido pelo fígado, é constituída de água, sais biliares, fosfolipídios, colesterol, pigmentos biliares e IgA.

O fígado produz aproximadamente 600 a 1.200 mL de bile/dia. Este fluido, que é constituído principalmente por água, contém sais biliares (ácidos biliares), glicuronato de bilirrubina (pigmento biliar), fosfolipídios, fosfatidilcolina (lecitina), colesterol, eletrólitos plasmáticos (especialmente sódio e bicarbonato) e IgA. A bile auxilia na absorção de gorduras, elimina aproximadamente 80% do colesterol sintetizado pelo fígado e excreta produtos residuais do sangue como a bilirrubina.

Os **sais biliares** constituem quase a metade dos componentes orgânicos da bile. A maioria dos sais biliares é absorvida a partir do lúmen do intestino delgado, entra no fígado através da veia porta, é endocitada pelos hepatócitos e transportada para os canalículos biliares para, subsequente, ser lançada novamente no duodeno (**recirculação ênterohepática dos sais biliares**). Os 10% dos sais biliares remanescentes são novamente produzidos no REL dos hepatócitos pela conjugação do ácido cólico, um produto do metabolismo do colesterol, com a taurina (ácidos taurocólicos) ou com a glicina (ácidos glicocólicos).

CORRELAÇÕES CLÍNICAS

Como os sais biliares são moléculas anfipáticas, suas regiões *hidrofílicas* são solúveis em meio aquoso e suas regiões *hidrofóbicas* (*lipofílicas*) envolvem gotículas de lipídios. Por este motivo, no lúmen do duodeno, os sais biliares emulsionam gorduras e facilitam sua digestão. A ausência de sais biliares impede a digestão e a absorção de gordura, resultando em **fezes gordurosas**.

A **bilirrubina**, um pigmento verde-amarelado insolúvel em água, é o produto tóxico da degradação da hemoglobina. Conforme hemácias senescentes são destruídas por macrófagos no baço e pelas células de Kupffer no fígado, a bilirrubina é liberada na circulação e liga-se à albumina

plasmática. Sob esta forma, chamada **bilirrubina livre**, ela é endocitada pelos hepatócitos. A enzima **glicuronil transferase**, localizada no REL do hepatócito, catalisa a conjugação da bilirrubina com o ácido glicurônico, levando à formação do **glicuronato de bilirrubina (bilirrubina conjugada)**. Parte do glicuronato de bilirrubina é lançada na circulação, mas a maioria é excretada nos canalículos biliares para ser lançada no trato digestivo, para subsequente eliminação pelas fezes (Fig. 18-18).

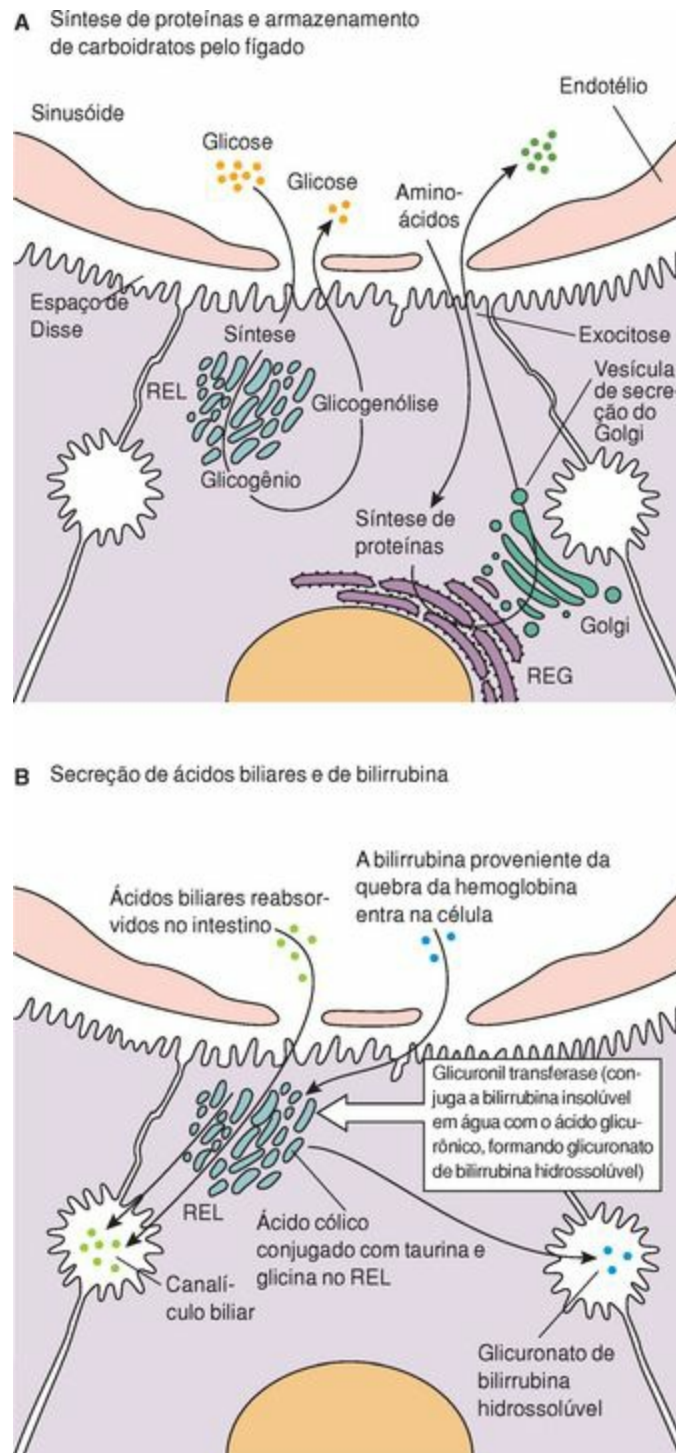


Figura 18-18 Funções do hepatócito. REL, retículo endoplasmático liso. **A**, Síntese de proteínas e armazenamento de carboidratos. **B**, Secreção de ácidos biliares e de bilirrubina.

Metabolismo dos Lipídios

Os hepatócitos removem os quilomícrons do espaço de Disse e degrada-os em ácidos graxos

e glicerol.

Os quilomícrons liberados pelas células absorptivas do revestimento superficial do intestino delgado entram no sistema linfático e alcançam o fígado através dos ramos da artéria hepática. Dentro dos hepatócitos, eles são degradados em ácidos graxos e glicerol. Os ácidos graxos são, em seguida, tornados insaturados e utilizados na síntese de fosfolipídios e colesterol ou degradados a acetilcoenzima A. Duas moléculas de acetilcoenzima A são combinadas para formarem o ácido acetoacético. Grande parte do ácido acetoacético é convertida em ácido β -hidroxibutírico e parte em acetona. Estes três compostos — o ácido acetoacético, o ácido β -hidroxibutírico e a acetona — são conhecidos como **corpos cetônicos**. Fosfolipídios, colesterol e corpos cetônicos são armazenados nos hepatócitos até sua liberação no espaço de Disse. Além disso, o fígado produz **VLDLs**, que são também lançadas no espaço de Disse como gotículas de 30 a 100 nm de diâmetro.

Metabolismo dos Carboidratos e das Proteínas

Outras responsabilidades do fígado incluem a manutenção dos níveis normais de glicose no sangue, a desaminação de aminoácidos e a síntese de muitas proteínas do sangue.

O fígado mantém os níveis normais de glicose no sangue transportando glicose do sangue para os hepatócitos e armazenando-a sob a forma de glicogênio. Se os níveis de glicose caem abaixo do normal, os hepatócitos hidrolisam o glicogênio (**glicogenólise**) em glicose e transportam-na para fora das células, para o espaço de Disse (Fig. 18-18). Os hepatócitos também podem sintetizar glicose a partir de outros açúcares (como frutose e galactose) ou de fontes diferentes dos carboidratos (como os aminoácidos), um processo conhecido como **gliconeogênese**.

CORRELAÇÕES CLÍNICAS

A cor amarelada da pele, sinal característico da **icterícia**, é resultado de níveis excessivamente altos de bilirrubina, livre ou conjugada (que são verde-amareladas) no sangue. Os dois tipos primários de icterícia têm causas distintas. Uma diminuição da conjugação da bilirrubina, quer por mau funcionamento dos hepatócitos (como na hepatite) ou, mais comumente, pela obstrução dos ductos biliares, causa a **icterícia obstrutiva**. O aumento da hemólise de hemácias produzindo tanta bilirrubina livre quanto os hepatócitos que, apesar de não estarem lesados, não conseguem eliminar a bilirrubina com suficiente rapidez, causa a **icterícia hemolítica**.

A **cetose** ocorre quando a concentração de corpos cetônicos do sangue torna-se demasiadamente alta (como em pessoas com diabetes ou inanição). Ela é reconhecível pelo hálito típico de acetona das pessoas afetadas. Quando não tratada, a cetose leva à diminuição do pH do sangue (**acidose**).

Os níveis excessivos de amônia, indicativos de mal funcionamento do fígado ou drástica redução no fluxo sanguíneo para o fígado, podem levar ao **coma hepático**, uma condição que é incompatível com a vida.

Uma das funções mais essenciais do fígado é a eliminação da amônia do sangue convertendo-a em **uréia**. Há duas fontes principais de amônia no corpo, a desaminação de aminoácidos pelos hepatócitos e a síntese de amônia por ação das bactérias no trato digestivo.

Aproximadamente 90% das proteínas do sangue são produzidas pelo fígado (Fig. 18-18). Estas proteínas e seus produtos relacionados incluem:

- fatores da coagulação (como o fibrinogênio, fator III, globulina aceleradora e protrombina)

- proteínas do sistema complemento

- proteínas requeridas para o transporte de metabólitos

- Albuminas

- Todas as globulinas, exceto as gamaglobulinas (Γ) (anticorpos)

- Todos os aminoácidos não-essenciais que o corpo necessita

Armazenamento de Vitaminas

A vitamina A é armazenada em maior quantidade no fígado, mas as vitaminas D e B₁₂ também estão presentes em quantidades substanciais. O fígado contém reservas de vitaminas suficientes para impedir uma deficiência de vitamina A durante cerca de 10 meses, vitamina D por cerca de 4 meses, e vitamina B₁₂ por mais de 12 meses.

Degradação de Hormônios e Detoxificação de Drogas e Toxinas

O fígado endocita e degrada hormônios de glândulas endócrinas. Os hormônios endocitados são transportados para os canalículos biliares na sua forma nativa para serem digeridos no lúmen do trato digestivo ou são liberados em endossomas tardios para degradação por enzimas lisossômicas.

Drogas, como barbitúricos e antibióticos, e toxinas são inativadas por **oxidases microsossomais de função mista**⁴ nos hepatócitos. Estas drogas e toxinas são usualmente inativadas nas cisternas do REL por metilação, conjugação ou oxidação. Ocasionalmente, a detoxificação ocorre nos peroxissomas, em vez de ocorrer no REL.

CORRELAÇÕES CLÍNICAS

O uso contínuo de certas drogas, como os barbitúricos, diminui sua eficácia, necessitando da prescrição de doses maiores. Esta **tolerância a drogas** é devida à hipertrofia do contingente de REL dos hepatócitos e a um aumento concomitante das oxidases de função mista. O aumento do tamanho das organelas e da concentração das enzimas é **induzido** pelo barbitúrico, que é detoxificado através da desmetilação oxidativa. Além disso, os hepatócitos tornam-se, simultaneamente, mais eficientes na detoxificação de outras drogas e toxinas.

⁴N. do R. C.: O termo oxidases microssômicas pode parecer estranho, porque “microssomos”

não remete a nenhuma organela conhecida. Este termo se refere às vesículas formadas por membranas do retículo endoplasmático obtidas por métodos de homogeneização e centrifugação das células, utilizados para o estudo de diversas moléculas presentes em membranas das organelas. Logo, microsossomos equivalem a fragmentos de regiões de membrana do retículo endoplasmático (no REL, mais especificamente neste caso), onde estas enzimas se localizam.

Função Imunológica

Os hepatócitos formam complexos de IgA com a peça secretora e liberam a IgA secretora nos canalículos biliares.

A maioria dos anticorpos formados pelos plasmócitos na mucosa do trato digestivo entra no sistema circulatório e é transportada para o fígado. Os hepatócitos promovem a associação de moléculas de IgA com moléculas da peça secretora (proteína) e liberam este complexo na bile, que é lançada no lúmen do duodeno. Portanto, grande parte da IgA luminal chega ao intestino através do ducto biliar comum, acompanhando a bile. O restante da IgA luminal é transportado da mucosa intestinal para o lúmen pelas células absortivas superficiais.

As **células de Kupffer**, que são derivadas de precursores de monócitos, são células de vida longa que estão localizadas no interior dos sinusóides hepáticos e aderem à superfície luminal das células endoteliais. As células de Kupffer têm receptores Fc, assim como receptores para componentes do sistema complemento, e, portanto, são capazes de fagocitar material particulado estranho. A importância destas células é apreciável pelo fato de o sangue proveniente da veia porta ter um número considerável de microrganismos que entram na circulação sangüínea advindos do lúmen do trato alimentar. Estas bactérias são opsonizadas no lúmen ou na mucosa do trato digestivo ou na circulação sangüínea. As células de Kupffer reconhecem e endocitam pelo menos 99% destes microrganismos. As células de Kupffer também retiram do sangue restos celulares e hemácias senescentes.

Regeneração Hepática

O fígado tem uma grande capacidade de regeneração após uma lesão hepatotóxica, ou até mesmo após a excisão de uma porção do fígado.

Os hepatócitos têm uma sobrevida de aproximadamente 150 dias; portanto, é rara a presença de figuras mitóticas. Entretanto, se drogas hepatotóxicas são administradas ou uma porção do fígado é excisada, os hepatócitos proliferam e o fígado regenera, atingindo sua arquitetura normal e seu tamanho anterior.

A capacidade de regeneração do fígado de roedores é tão grande que, após a retirada de 75% da glândula, ela regenera, atingindo seu tamanho normal dentro de 4 semanas. A capacidade de regeneração do fígado humano é muito menor que a de camundongos e ratos. O mecanismo de regeneração é controlado pelo fator de crescimento transformante α , pelo fator de crescimento transformante β (TGF- β , *transforming growth factor β*), pelo fator de crescimento epitelial, pela

interleucina-6 e pelo fator de crescimento dos hepatócitos. Muitos destes fatores são liberados pelas células estreladas hepáticas (células de Ito), localizadas no espaço de Disse, embora o fator de crescimento de hepatócitos também esteja presente, ligado à heparina na escassa matriz extracelular do fígado. Na maioria dos casos, a regeneração é devida à capacidade de replicação dos hepatócitos remanescentes; entretanto, se a lesão hepatotóxica é muito grande, a regeneração do fígado depende da atividade mitótica das células ovais dos colangiólos e dos canais de Hering.

VESÍCULA BILIAR

A vesícula biliar é um pequeno órgão em formato de pêra, situado na região inferior do fígado. Ela mede cerca de 10 cm de comprimento e 4 cm de diâmetro e é capaz de armazenar cerca de 70 mL de bile. Este órgão assemelha-se a um saco com uma única abertura. A maior parte do órgão forma o **corpo**, e a abertura, que é contínua com o **ducto cístico**, é denominada **colo**. O colo tem uma evaginação conhecida como bolsa de Hartmann (infundíbulo da vesícula biliar), uma região onde os cálculos biliares freqüentemente se alojam. A vesícula biliar armazena e concentra a bile e a libera no duodeno quando necessário.

Estrutura da Vesícula Biliar

A parede da vesícula biliar é constituída de quatro camadas: epitélio, lâmina própria, músculo liso e serosa/adventícia.

A mucosa da vesícula biliar vazia apresenta-se altamente pregueada, com cristas altas e paralelas (Fig. 18-19). À medida que a vesícula biliar se torna distendida com a bile, o número de pregas reduz-se para poucas pregas curtas e a mucosa torna-se relativamente lisa.

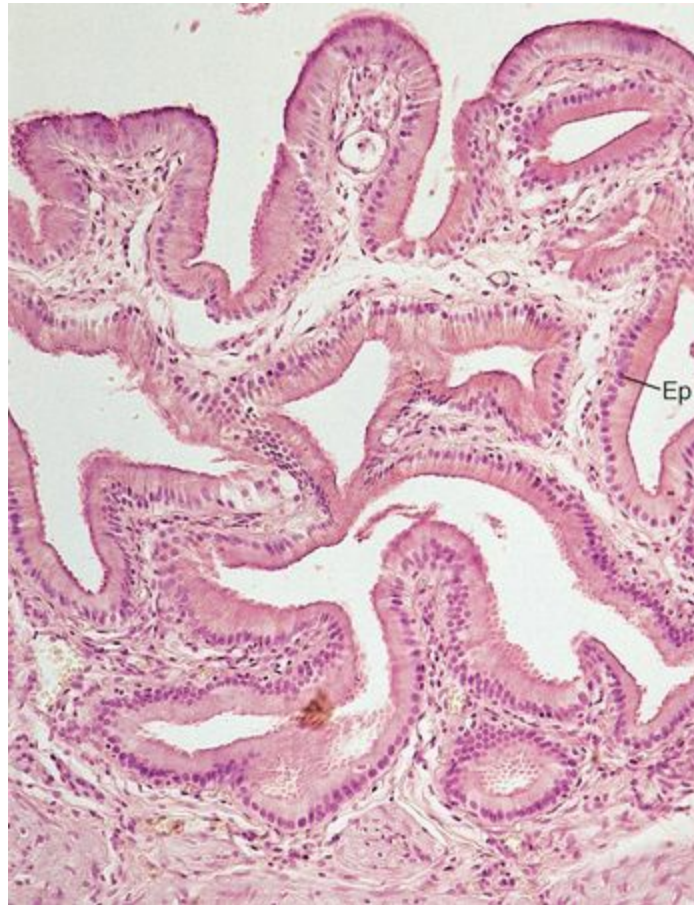


Figura 18-19 Fotomicrografia de uma vesícula biliar vazia (132×). Observe que a mucosa da vesícula biliar está altamente pregueada, indicando que ela está vazia. Note que o lúmen da vesícula biliar é revestido por um epitélio simples cilíndrico (Ep).

O lúmen da vesícula biliar é revestido por um **epitélio simples cilíndrico**, constituído de dois tipos de células: **células claras**, que são as mais comuns, e **células em escova**, pouco freqüentes (Fig. 18-20). Os núcleos ovais destas células estão localizados no citoplasma basal, e o citoplasma supranuclear apresenta ocasionais grânulos de secreção contendo mucinogênio. Em eletromicrografias, sua superfície luminal apresenta curtos microvilos cobertos por uma delgada camada de glicocálix. A região basal do citoplasma é particularmente rica em mitocôndrias, fornecendo energia abundante para a bomba Na^+, K^+ -ATPase, presente na membrana plasmática de superfície basolateral.



Figura 18-20 Eletromicrografia de um divertículo da mucosa de uma vesícula biliar humana mostrando as células em escova (A) e as células claras (C) do epitélio. d, interdigitações; g, grânulos; L, lúmen; M, células claras com grânulos mucóides, V, hemácias. As *setas* indicam o aparelho de Golgi. Barra = 2 µm. *Destaque superior*: Microvilos de uma célula clara. Barra = 0,5 µm. *Destaque inferior*: Microvilos de uma célula em escova. Barra = 1,0 µm.

(De Gilloteaux J, Pomerants B, Kelly T: *Human gall-bladder mucosa ultrastructure: Evidence of intraepithelial nerve structures*. *Am J Anat* 184:321-111, 1989.)

A lâmina própria é constituída de tecido conjuntivo frouxo vascularizado, rico em fibras elásticas e colágenas. No colo da vesícula biliar, a lâmina própria contém glândulas tubulosas simples que produzem uma pequena quantidade de muco para lubrificar o lúmen desta região estreita. A delgada camada de músculo liso da vesícula biliar é constituída na sua maioria por fibras com **orientação oblíqua**, enquanto outras têm orientação longitudinal. Embora a adventícia de tecido conjuntivo da vesícula biliar esteja aderida à cápsula de Glisson do fígado, ela pode ser separada com relativa facilidade. A superfície não-aderida da vesícula biliar está revestida pelo peritônio,

que forma uma serosa lisa com um epitélio simples pavimentoso.

Ductos Extra-hepáticos

Os ductos hepáticos direito e esquerdo unem-se para formar o **ducto hepático comum**, que se une ao **ducto cístico**, proveniente da vesícula biliar. A união desses dois ductos forma o **ducto biliar comum**, com 7 a 8 cm de comprimento, que se funde ao ducto pancreático para formar a **ampola de Vater**. A ampola abre-se na papila duodenal, no lúmen do duodeno.

A abertura do ducto biliar comum e do ducto pancreático é controlada por um complexo de quatro feixes musculares — o esfíncter do ducto colédoco, o esfíncter do ducto pancreático, o esfíncter da ampola e o fascículo longitudinal — coletivamente chamados de **esfíncter de Oddi**. As localizações e as funções desses componentes estão resumidas na [Tabela 18-3](#).

Tabela 18-3 O Esfíncter de Oddi e as Partes que o Compõem

Componente	Localização e Função
Esfíncter do ducto colédoco	Envolve e controla a região terminal do ducto biliar comum interrompendo o fluxo da bile para o duodeno
Esfíncter do ducto pancreático	Envolve e controla a porção terminal do ducto pancreático interrompendo a entrada do suco pancreático no duodeno e impedindo a entrada de bile no ducto pancreático
Esfíncter da Ampola	Envolve e controla a ampola de Vater, impedindo a entrada da bile e do suco pancreático no duodeno
Fascículo longitudinal	Localizado no espaço triangular delineado pela ampola de Vater, pelo ducto pancreático e pelo ducto biliar comum; facilita a entrada da bile no lúmen do duodeno

Histofisiologia da Vesícula Biliar

A vesícula biliar armazena, concentra e libera a bile. A liberação da bile é desencadeada pela colecistoquinina e por estímulo vagal.

As funções primárias da vesícula biliar são armazenar, concentrar e liberar a bile. A bile é constantemente produzida pelo fígado e precisa seguir para a vesícula biliar. Esta atividade requer que os esfíncteres dos ductos colédoco e pancreático e da ampola sejam mantidos fechados para que a bile retorne pelo ducto biliar comum e pelo ducto cístico, até entrar na vesícula biliar.

O Na^+ é ativamente transportado da região basolateral do epitélio simples cilíndrico da mucosa da vesícula biliar para o espaço extracelular e é passivamente acompanhado por íons cloreto (Cl^-) e pela água. A fim de compensar a perda de íons intracelulares, canais iônicos apicais permitem a entrada de Na^+ e Cl^- no epitélio simples cilíndrico, reduzindo a concentração de sal (NaCl) da bile. A necessidade de equilíbrio osmótico retira a água da bile para o interior das células do epitélio simples cilíndrico, desta forma concentrando a bile.

A molécula sinalizadora **colecistoquinina** é liberada pelas células I (células do SNED) do duodeno em resposta a uma refeição rica em gorduras. Essa molécula entra em contato com os receptores para colecistoquinina das células musculares lisas da vesícula biliar e causa sua contração intermitente. Simultaneamente, o contato da colecistocinina com seus receptores das células musculares lisas do esfíncter de Oddi causa o relaxamento da musculatura do esfíncter. Em consequência, as forças contráteis rítmicas da vesícula biliar lançam a bile no lúmen do duodeno. Além disso, a **acetilcolina**, liberada pelas fibras parassimpáticas vagais, estimula a contração da vesícula biliar.

CORRELAÇÕES CLÍNICAS

Os **cálculos biliares (colelitíase)** são mais comuns nas mulheres do que nos homens e ocorrem mais freqüentemente na quarta década da vida. Aproximadamente 20% de todas as mulheres e 8% de todos os homens possuem cálculos biliares. Geralmente, sua presença passa despercebida pelas pessoas porque os cálculos são suficientemente pequenos para serem eliminados no fluxo normal da bile ou demasiadamente grandes para deixarem a vesícula biliar. Quando os cálculos biliares penetram no ducto cístico ou no ducto hepático comum e ficam presos neles, estes cálculos obstruem o fluxo da bile e causam dor martirizante. Aproximadamente 80% dos cálculos biliares são constituídos de colesterol (**cálculos de colesterol**); a maior parte dos cálculos restantes é formada pelo sal de cálcio da bile, o bilirrubinato de cálcio (**cálculos de pigmento**) ou uma combinação de colesterol e bilirrubinato de cálcio. Os cálculos de colesterol são largos (1 a 3 cm) e amarelo-claros, têm numerosas facetas e são de número reduzido. Os cálculos de pigmento são menores (1 cm), pretos e ovóides, e ocorrem em grande número. Geralmente ambos são radiolúcidos.

- ¹ N. do R. C.: As células serosas geralmente estão organizadas em unidades secretoras esféricas, denominadas ácinos serosos, e as células mucosas estão organizadas em unidades secretoras cilíndricas, constituindo túbulos secretores — denominados ácinos mucosos. Os ácinos serosos são as estruturas glandulares que correspondem à descrição clássica de ácino, enquanto os ácinos mucosos são unidades secretoras tubulosas. Isso faz com que as glândulas que apresentarem apenas ácinos serosos em sua constituição sejam caracterizadas como glândulas acinosas; as que apresentarem apenas ácinos mucosos sejam classificadas como glândulas tubulosas; e as que apresentarem ácinos mucosos e serosos sejam caracterizadas como glândulas tubuloacinosas.
- ² N. do R. C.: Alguns autores consideram o domínio de membrana plasmática relativo aos canalículos biliares como o domínio apical de membrana dos hepatócitos. E a razão é a seguinte: como os canalículos biliares são as vias de eliminação da secreção exócrina do fígado, ou seja, a bile, estes canalículos representam a porção inicial das vias biliares como ductos primários que se conectam aos demais ductos biliares do fígado, que terminam por formar os ductos hepáticos e que se fundem ao ducto, cístico formando o ducto colédoco, que desemboca no lúmen intestinal. Assim, existe uma comunicação entre (pelo menos) uma superfície do hepatócito e o meio extracelular. Com isso, a superfície dos canalículos biliares representaria essencialmente uma superfície livre dos hepatócitos, ou seja, o domínio apical.
- ³ N. do R. C.: Este parágrafo suscita duas reflexões. Primeiramente, o domínio sinusoidal é considerado, por muitos autores, o domínio basal do hepatócito, uma vez que ele está voltado para uma superfície que contém vasos sanguíneos que trazem e/ou recebem nutrientes para ou dos hepatócitos, como nos demais epitélios. A outra abordagem é sobre as secreções endócrinas do fígado, que são lançadas no sangue e têm um alvo específico de sua atuação funcional, representado pela sua ligação com um receptor. Isto eleva o material lançado na corrente sanguínea à condição de hormônio. Os hepatócitos até lançam substâncias hormonais na corrente sanguínea, com alvos (receptores) a atingir (p. ex., as somatomedinas, ou IGFs); no entanto, nem tudo *tem status* de hormônio.

Sistema Urinário

O sistema urinário remove produtos tóxicos da circulação sangüínea provenientes do metabolismo e elimina a urina do corpo. Estas ações são realizadas pelos dois rins, que além de remover as toxinas da corrente sangüínea também são responsáveis pela conservação de sais, glicose, proteínas e água, assim como de materiais adicionais que são essenciais para a manutenção de uma saúde adequada. Devido às suas funções de eliminação e conservação, os rins também ajudam a regular a pressão sangüínea, a hemodinâmica e o equilíbrio ácido-básico do corpo. A urina é eliminada dos rins através de dois **ureteres**, dos quais ela passa para um órgão de armazenamento, a **bexiga urinária**. Durante a micção, a bexiga urinária é esvaziada através da **uretra**, a qual conduz a urina para o exterior do corpo. Além disso, os rins possuem uma função endócrina, pois são responsáveis pela produção de renina, eritropoetina e prostaglandinas, entre outros; eles também convertem um precursor circulante da vitamina D na forma ativa desta vitamina.

RIM

Os rins possuem uma região côncava, conhecida como hilo, por onde o ureter, a veia renal, a artéria renal e os vasos linfáticos penetram no rim.

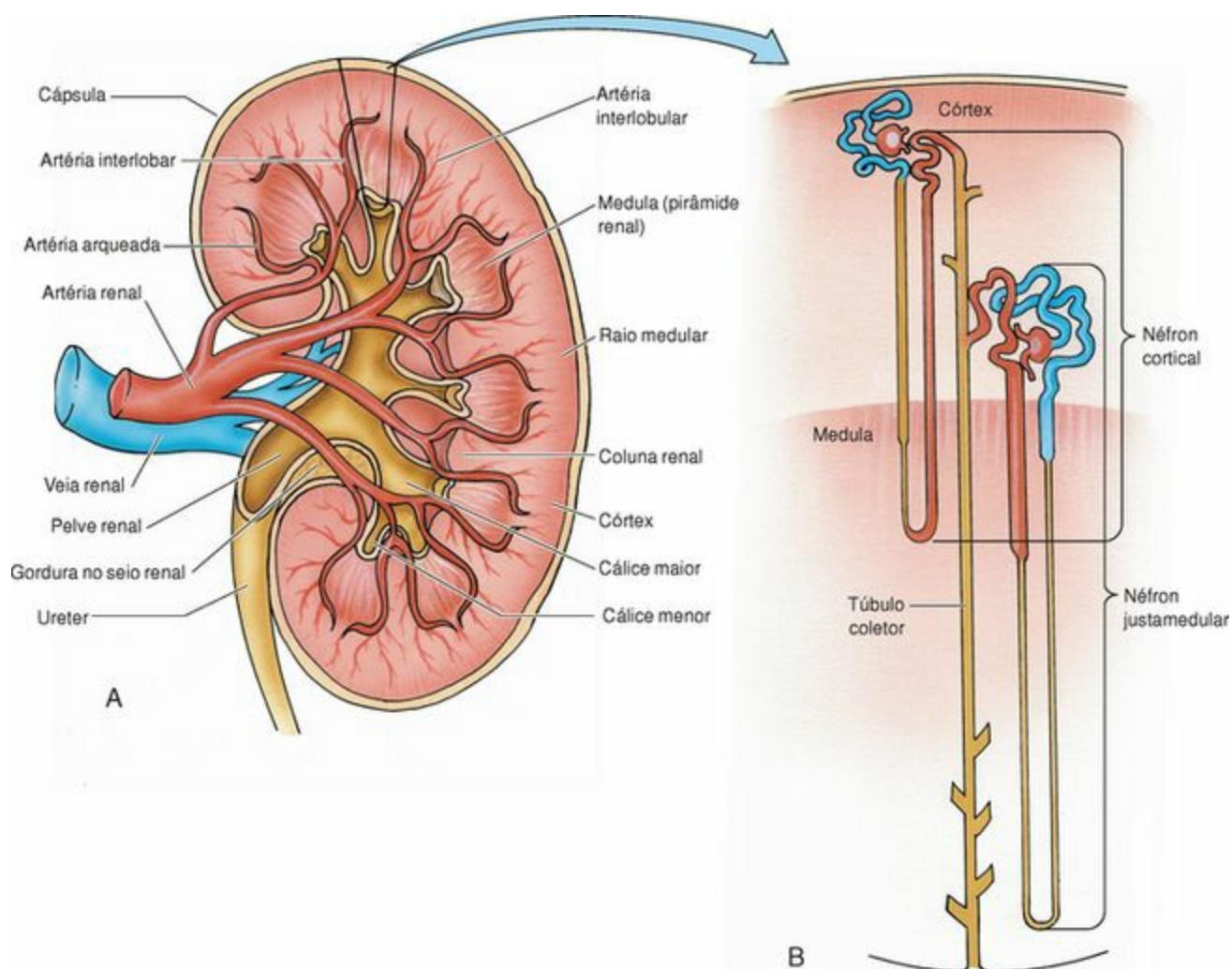
Os rins são grandes órgãos avermelhados, com formato semelhante ao de um grão de feijão, situados retroperitonealmente na parede abdominal posterior. Devido à posição do fígado, o rim direito se localiza em torno de 1 a 2 cm inferiormente ao rim esquerdo. Cada rim possui cerca de 11 cm de comprimento, 4 a 5 cm de largura, e 2 a 3 cm de espessura. O rim, envolvido pela gordura perirrenal, tem sua margem convexa situada lateralmente e seu **hilo** côncavo situado medialmente. Ramos da artéria e veia renais, vasos linfáticos e o ureter penetram no rim ao nível do hilo. Nesta região o ureter é expandido, formando a **pelve renal**. Uma extensão do hilo preenchida por gordura que penetra mais profundamente no rim é denominada **seio renal**.

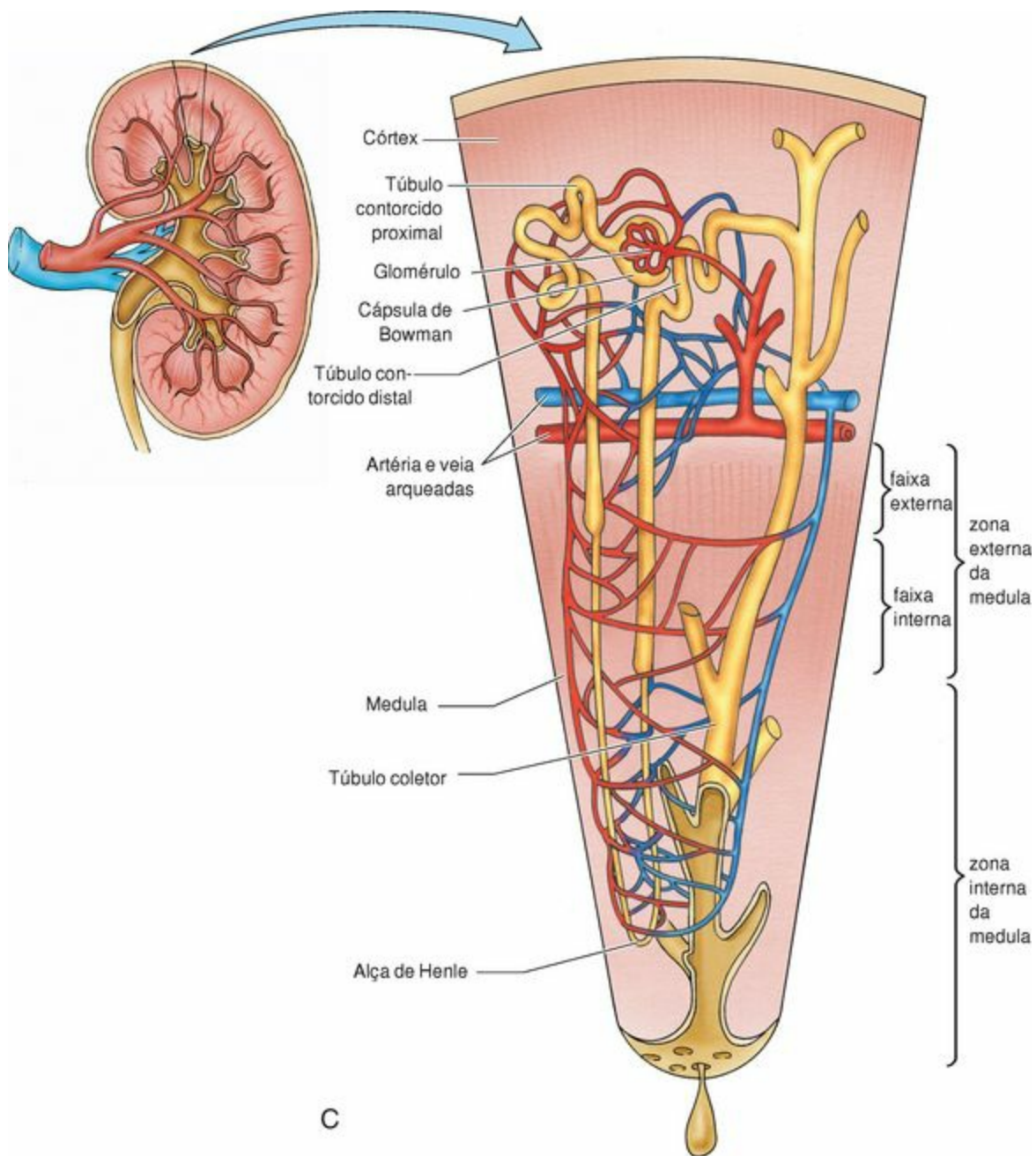
O rim é revestido por uma delgada **cápsula** frouxamente aderida, constituída principalmente de tecido conjuntivo denso não modelado, com ocasionais fibras elásticas e células musculares lisas.

Visão Geral da Estrutura Renal

O rim é subdividido em um córtex externo e uma medula interna.

Um corte sagital mediano do rim mostra que ele é separado em um córtex e uma medula (Fig. 19-1). A região cortical aparece em tonalidade marrom escura e de aspecto granular, enquanto a medula contém de seis a 12 distintas regiões estriadas pálidas, de formato piramidal, denominadas **pirâmides renais**. A base de cada pirâmide é orientada em direção ao córtex, constituindo o limite corticomedular, enquanto o seu ápice, conhecido como **papila renal**, aponta em direção ao hilo. O ápice é perfurado por 20 ou mais aberturas dos **ductos de Bellini**; esta região, que se assemelha a uma peneira, é conhecida como **área crivosa**. O ápice de cada pirâmide é envolvido por um **cálice menor** de formato semelhante a um copo, que, ao se unir com dois ou três cálices menores vizinhos, forma um **cálice maior**. Os três ou quatro cálices maiores são subdivisões maiores que desembocam na **pelve renal**, que é a continuação expandida da porção proximal do ureter. As pirâmides vizinhas são separadas uma das outras por parênquima semelhante ao presente no córtex, as **colunas corticais** (de Bertin).





C

Figura 19-1 A, Rim em corte longitudinal ilustrando sua morfologia e circulação. B, Disposição dos néfrons corticais e justamedulares. C, O túbulo urinífero e sua irrigação vascular e drenagem. O néfron justamedular se estende a regiões mais profundas da medula, comparado-se ao néfron cortical.

A região do córtex situada por sobre a base de cada pirâmide é conhecida como um **arco cortical**. Macroscopicamente, três tipos de componentes podem ser observados no córtex: (1) grânulos vermelhos semelhantes a pontos, os **corpúsculos renais**; (2) túbulos contorcidos, formando o **labirinto cortical**; e (3) estriações longitudinais, os **raios medulares**, que são continuações corticais do parênquima localizado nas pirâmides renais.

Uma pirâmide renal, com seu arco cortical e colunas corticais associadas, representa um **lobo** do rim. Assim, o rim humano é um órgão multilobar. Cada raio medular, com a parte do labirinto cortical que o circunda, é considerado um **lóbulo** renal, que continua na medula como uma estrutura em formato de cone.

CORRELAÇÕES CLÍNICAS

Durante o desenvolvimento fetal, os lobos renais são acentuados por profundos sulcos superficiais, mas esta característica normalmente desaparece no adulto. Quando o aspecto lobado permanece após a infância, esta condição é conhecida como **rim lobado**.

Outro desenvolvimento anômalo do rim é conhecido como **doença do rim policístico**, que apresenta características morfológicas variadas de acordo com a gravidade da doença; isto envolve o aparecimento de cistos de parede delgada sobre o rim e em seu interior.

Túbulos Uriníferos

O túbulo urinífero, a unidade funcional do rim, é composto de um néfron e um túbulo coletor.

A unidade funcional do rim é o túbulo urinífero, uma estrutura altamente enovelada que modifica o fluido que passa em seu interior para formar a **urina** como produto final. Este túbulo consiste em duas partes, o **néfron** e o **túbulo coletor**, cada uma com uma origem embriológica diferente (Fig. 19-1). Existe aproximadamente 1,3 milhão de néfrons em cada rim. Diversos néfrons são drenados por um único túbulo coletor, e múltiplos túbulos coletores se unem na porção mais profunda da medula para formar ductos cada vez mais calibrosos. Os ductos mais calibrosos, os **ductos de Bellini**, perfuram a papila renal ao nível da área crivosa.

Os túbulos uriníferos são densamente compactados e, devido a isso, o **estroma** de tecido conjuntivo do rim é muito escasso. O túbulo urinífero inteiro é de natureza epitelial, e está, conseqüentemente, separado do tecido conjuntivo do estroma por uma **lâmina basal**. Grande parte do tecido conjuntivo é ocupada pelo rico suprimento vascular do rim. A relação funcional entre o suprimento vascular e os túbulos uriníferos é discutida mais adiante neste capítulo.

Néfrons

Existem dois tipos de néfrons, dependendo da localização dos seus corpúsculos renais e do comprimento das suas alças de Henle.

Dois tipos de néfrons são encontrados no rim humano: os **néfrons corticais**, mais curtos, subdivididos em dois grupos, néfrons superficiais e néfrons localizados na porção intermediária do córtex, ambos não se estendendo até regiões profundas da medula, e os **néfrons justamedulares**, mais longos, cujo corpúsculo renal está localizado no córtex e cujas partes tubulares se estendem profundamente na medula (Fig. 19-1). A localização específica dos dois tipos de néfrons, a composição celular de suas várias regiões e o alinhamento específico destas regiões uma em relação à outra permite a subdivisão da medula em uma **zona externa** e uma **zona interna**. A zona externa da medula é subsequente subdividida em uma **faixa externa** e uma **faixa interna**. Todas as descrições neste texto se referem aos néfrons justamedulares, mesmo sabendo que eles constituem apenas 15% do total de néfrons.

Cada néfron justamedular possui cerca de 40 mm de comprimento. As partes que constituem o néfron são modificadas para a realização de funções fisiológicas específicas. O corpúsculo renal, com o seu glomérulo associado, filtra o fluido advindo da corrente sanguínea. As porções tubulares subsequentes do néfron (*i. e.*, o túbulo proximal, os segmentos delgados da alça de Henle e o túbulo distal) modificam o filtrado para formar a urina.

Corpúsculo Renal

O corpúsculo renal é composto de um tufo de capilares, o glomérulo, envolvido pela cápsula de Bowman.

O corpúsculo renal, uma estrutura de formato oval a esférico de 200 a 250 µm de diâmetro, é composto de um tufo de capilares, o **glomérulo**, que está invaginado dentro da **cápsula de Bowman**, a extremidade proximal, dilatada, e em formato de bolsa do néfron (Fig. 19-2 a Fig. 19-4; veja também a Fig. 19.1). Durante o desenvolvimento, os capilares tornam-se envolvidos pela extremidade em fundo cego do néfron tubular, como se fosse uma mão comprimindo a extremidade expandida de um balão de ar. Assim, o espaço dentro da cápsula de Bowman, conhecido como **espaço de Bowman (espaço urinário)**, possui um volume reduzido. O glomérulo está em íntimo contato com o **folheto visceral da cápsula de Bowman**, composto de células epiteliais modificadas chamadas de **podócitos**. A camada mais externa que envolve o espaço de Bowman, composta de uma única camada de células epiteliais pavimentosas (dispostas sobre uma delgada lâmina basal), é o **folheto parietal** (Fig. 19-4).

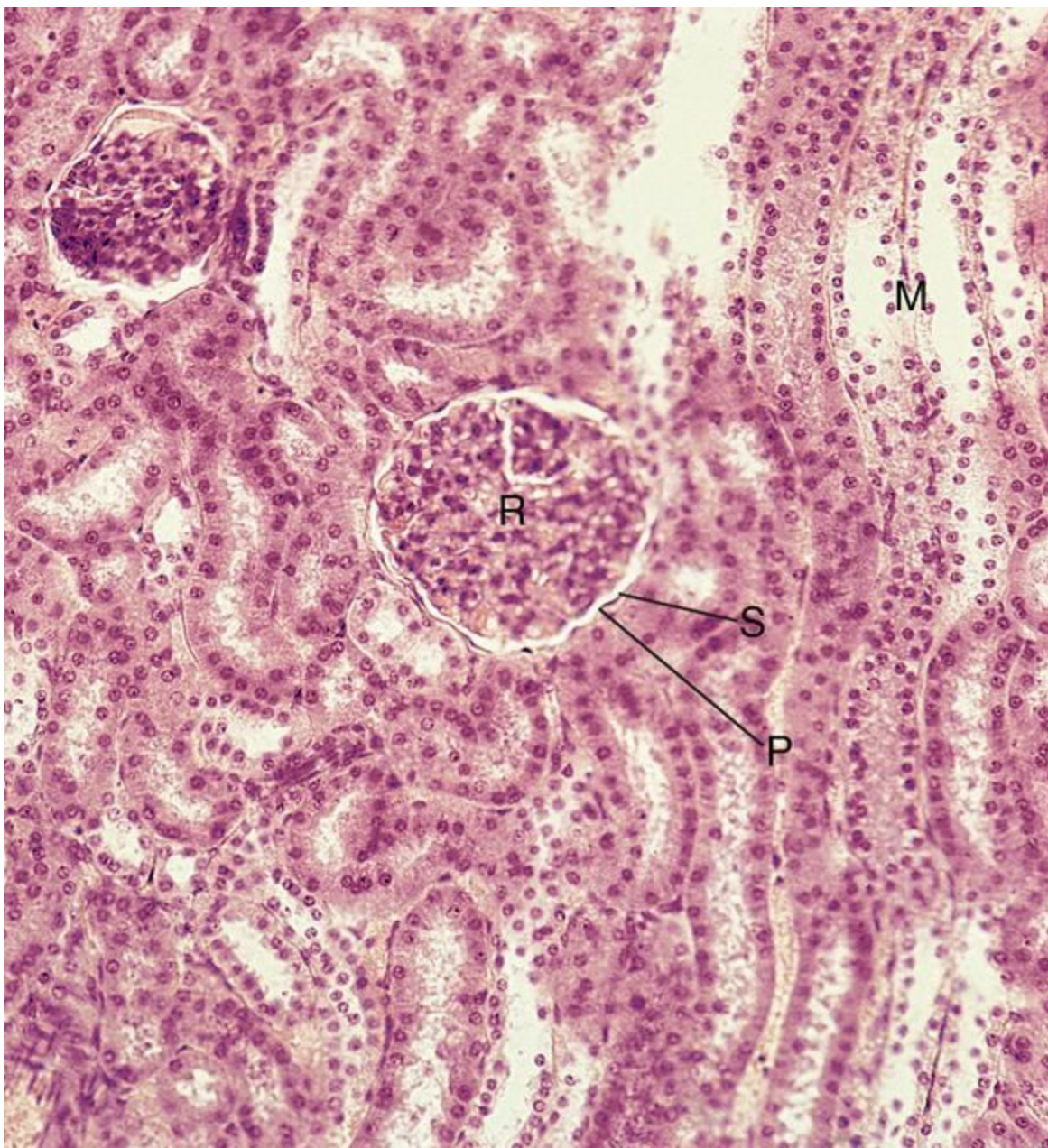


Figura 19-2 Fotomicrografia do córtex renal de macaco mostrando corpúsculos renais (R), raios medulares (M) e túbulos uriníferos em corte transversal (132×). Uma porção do espaço urinário (S) está claramente evidenciada na periferia do corpúsculo renal, sendo este limitado apenas por um epitélio simples pavimentoso formando o folheto parietal (P) da cápsula de Bowman.

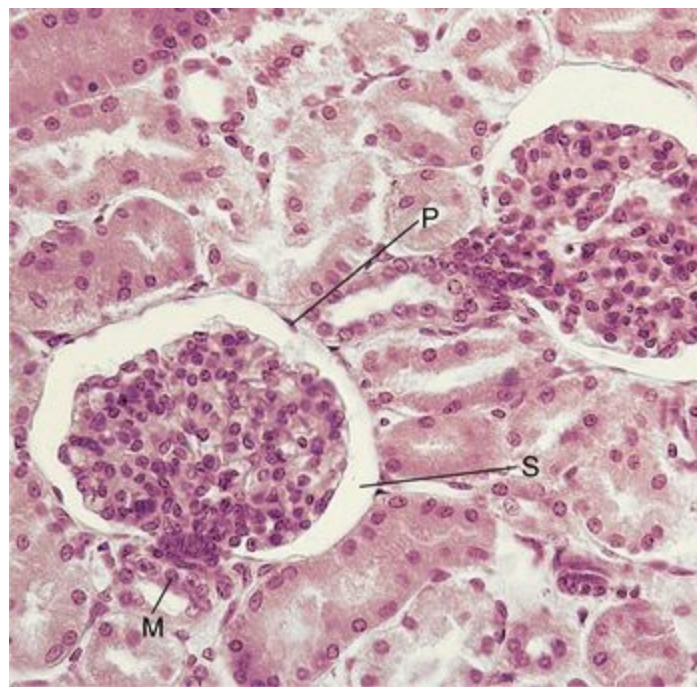


Figura 19-3 Fotomicrografia de corpúsculos renais de macaco rodeados por cortes transversais de túbulos proximais e distais (270×). A mácula densa (M) e o folheto parietal (P) da cápsula de Bowman estão claramente evidenciados, incluindo o espaço em claro, que constitui uma parte do espaço urinário (S).

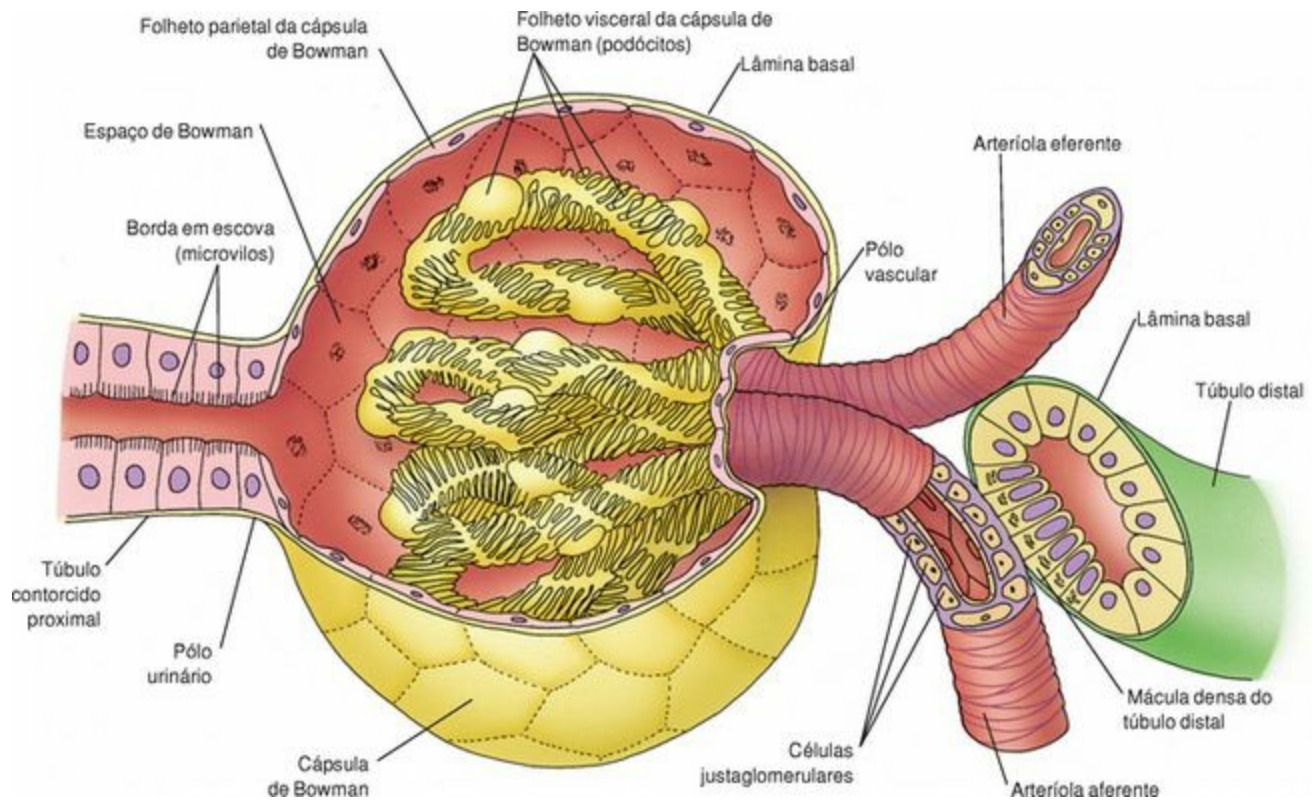


Figura 19-4 Um corpúsculo renal e seu aparelho justaglomerular

A região na qual os vasos que irrigam e drenam o glomérulo entram e saem da cápsula de Bowman é conhecida como **pólo vascular**, enquanto a região de continuação entre o corpúsculo renal e o túbulo proximal, que drena o espaço de Bowman, é chamada de **pólo urinário**. O glomérulo é

irrigado por uma **arteríola glomerular aferente** curta e reta e é drenado pela **arteríola glomerular eferente**; deste modo, o glomérulo é um leito capilar arterial completo. Embora o diâmetro externo da arteríola aferente seja maior do que o da arteríola eferente, seus diâmetros luminiais são aproximadamente iguais.

A arteríola glomerular eferente apresenta uma maior resistência ao fluxo sanguíneo, resultando em uma pressão capilar muito elevada no glomérulo, quando comparado a outros leitos capilares. O filtrado que sai do glomérulo entra no espaço de Bowman através de uma complexa **barreira de filtração** formada pela parede endotelial do capilar, pela lâmina basal e pelo folheto visceral da cápsula de Bowman.

GLOMÉRULO

O glomérulo é composto de alças de capilares fenestrados supridos pela arteríola glomerular aferente e drenados pela arteríola glomerular eferente.

O glomérulo é formado por inúmeras alças de capilares anastomosados originados de ramos da arteríola glomerular aferente. O tecido conjuntivo presente na arteríola aferente não penetra na cápsula de Bowman, e as células normalmente presentes no tecido conjuntivo são substituídas por um tipo celular especializado conhecido como **células mesangiais**. Existem dois grupos de células mesangiais: **células mesangiais extraglomerulares**, localizadas no pólo vascular, e **células mesangiais intraglomerulares**, semelhantes a pericitos, situadas no interior do corpúsculo renal (Fig. 19-5 e Fig. 19-6).

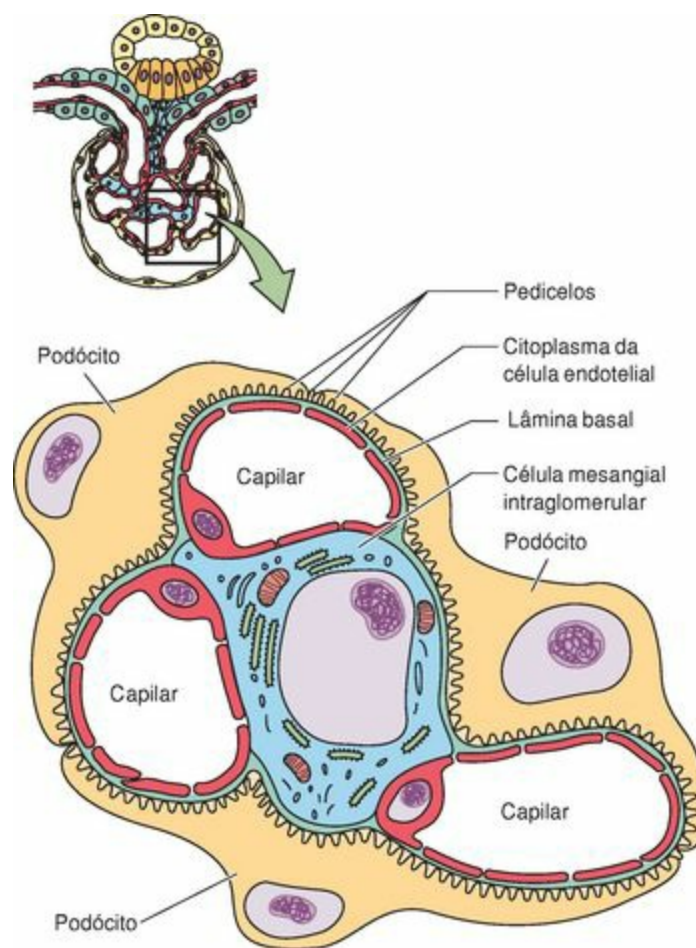


Figura 19-5 Relações entre a célula mesangial intraglomerular, podócitos e capilares do glomérulo.

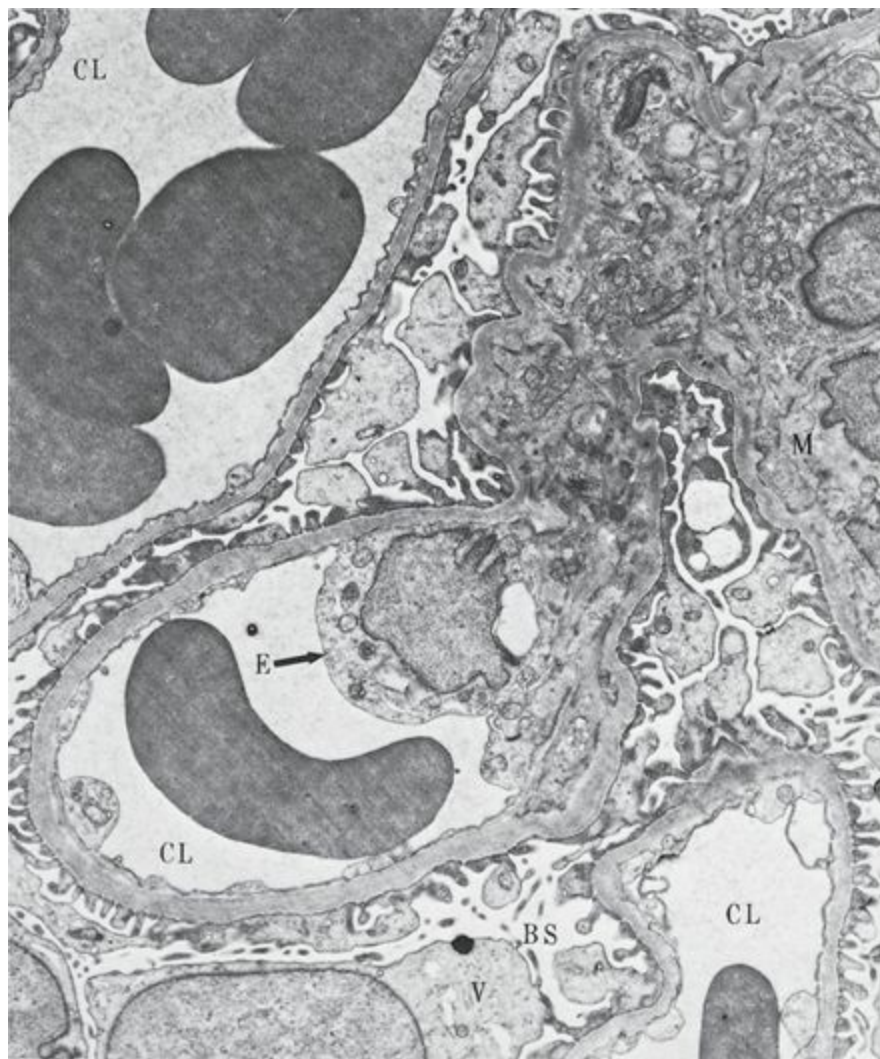


Figura 19-6 Eletromicrografia de uma região de um glomérulo de rim humano contendo eritrócitos (4.594×). Note a associação entre a célula mesangial intraglomerular e os podócitos ao redor dos capilares glomerulares. BS, espaço de Bowman; CL, luz do capilar; E, célula endotelial; M, células mesangiais; V, podócito.

(De Brenner BM, Rector FC: The Kidney, 4th ed. Vol 1. Philadelphia, WB Saunders, 1991.)

As células mesangiais intraglomerulares são provavelmente fagocitárias e atuam na reabsorção da lâmina basal. As células mesangiais também podem ser contráteis, pois elas possuem receptores para moléculas vasoconstritoras como a angiotensina II e, desta maneira, podem reduzir o fluxo de sangue através do glomérulo. Além disso, estas células, juntamente com os podócitos e com a lâmina basal glomerular, oferecem suporte físico aos capilares do glomérulo. O glomérulo é composto de capilares fenestrados ([Fig. 19-7](#); veja também as [Fig. 19-5](#) e [Fig. 19-6](#)), cujas células endoteliais são altamente delgadas, exceto na região que contém o núcleo; suas fenestras (ou poros) geralmente não são cobertas por um diafragma. Os poros são grandes, variando entre 70 e 90 nm de diâmetro; deste modo, estes capilares atuam como uma barreira apenas para elementos figurados do sangue e para macromoléculas que possuam diâmetro que exceda o tamanho das fenestras.

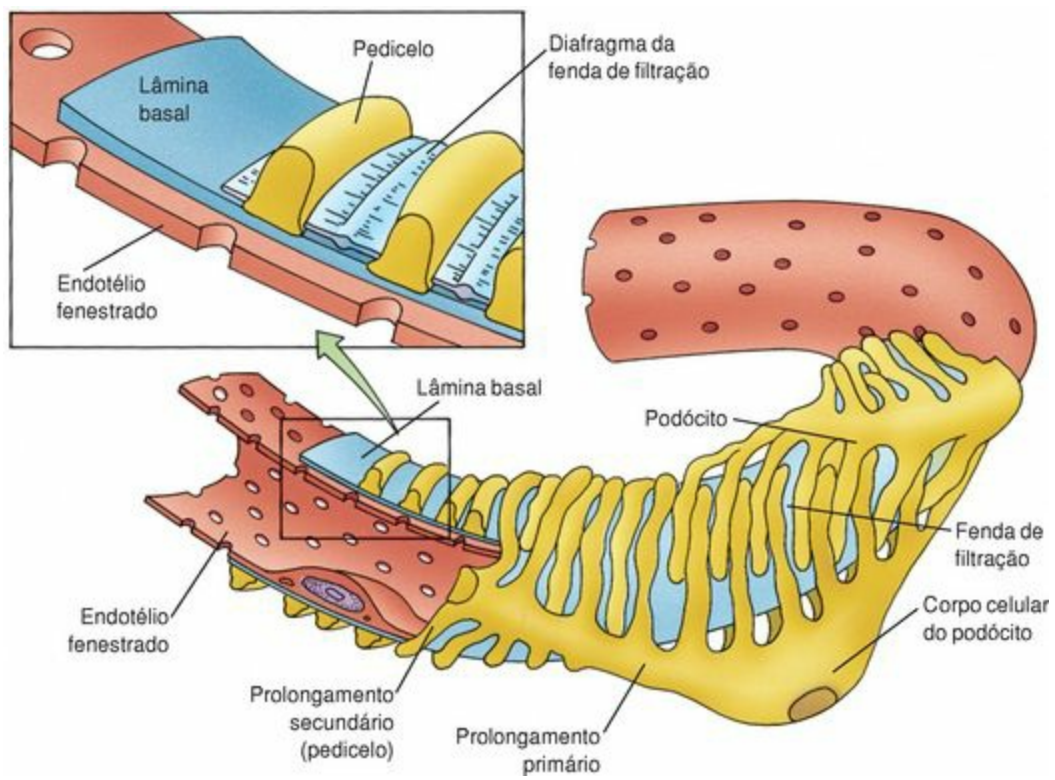


Figura 19-7 Relações entre o glomérulo, podócitos, pedicelos e lâmina basal.

Lâmina Basal

Envolvendo o glomérulo há uma lâmina basal glomerular (-300 nm de espessura), consistindo em três camadas (Fig. 19-6 e Fig. 19-7). A camada densa intermediária, a **lâmina densa**, possui cerca de 100 nm de espessura e é constituída por colágeno do tipo IV, formado pelas cadeias α_3 , α_4 e α_5 (ao contrário do tipo usual, que é formado pelas cadeias α_1 e α_2). Camadas menos elétron-densas, as **lâminas raras** — que contêm **laminina**, **fibronectina** e os proteoglicanos polianiónicos perlecan e agrina, altamente hidratados — ambos ricos em **heparan-sulfato** — estão localizadas em ambos os lados da lâmina densa. Segundo alguns autores, estas camadas são referidas como uma **lâmina rara interna**, entre as células endoteliais do capilar e a lâmina densa, e uma **lâmina rara externa**, entre a lâmina densa e o folheto visceral da cápsula de Bowman. A fibronectina e a laminina auxiliam os prolongamentos secundários dos podócitos (também denominados pedicelos) e as células endoteliais a manterem sua adesão à lâmina basal.

CORRELAÇÕES CLÍNICAS

Mutações nas cadeias α_3 e α_4 do colágeno tipo IV resultam na síndrome de Alport, uma doença autossômica recessiva que é caracterizada pela perda da audição, problemas de visão e nefrite, acompanhada de hematúria microscópica. Pessoas portadoras da síndrome de Alport frequentemente sofrem de insuficiência renal e podem necessitar de um transplante renal.

FOLHETO VISCERAL DA CÁPSULA DE BOWMAN

O folheto visceral da cápsula de Bowman é composto de células epiteliais que se tornam modificadas e são conhecidas como podócitos.

O folheto visceral da cápsula de Bowman é composto de células epiteliais altamente modificadas para que desempenhem uma função de filtração. Estas grandes células, denominadas **podócitos**, possuem numerosas extensões citoplasmáticas longas, semelhantes a tentáculos, os **prolongamentos primários (principais)**, que acompanham o eixo longitudinal dos capilares glomerulares, mas geralmente não entram em contato íntimo com estes (Fig. 19-7). Cada prolongamento primário possui vários **prolongamentos secundários**, conhecidos como **pedicelos**, dispostos de forma organizada. Os pedicelos envolvem completamente a maior parte dos capilares glomerulares através de interdigitações com pedicelos oriundos de prolongamentos primários vizinhos de diferentes podócitos (Fig. 19-8 e Fig. 19-9).

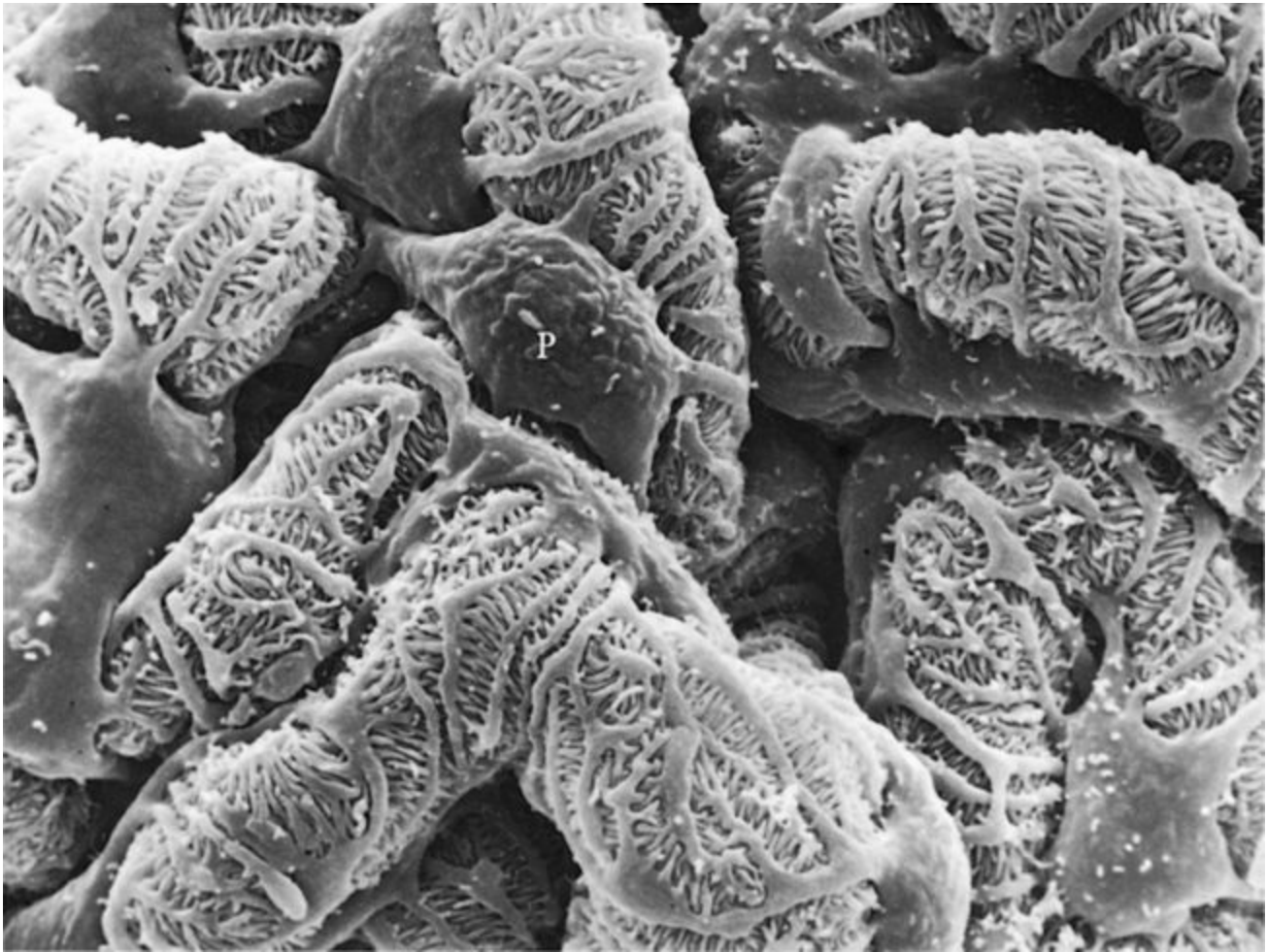


Figura 19-8 Eletromicrografia de varredura de podócitos (P) e seus prolongamentos em um rim de rato (4.700×).

(De Brenner BM, Rector FC: The Kidney, 4th ed. Vol 1. Philadelphia, WB Saunders, 1991.)

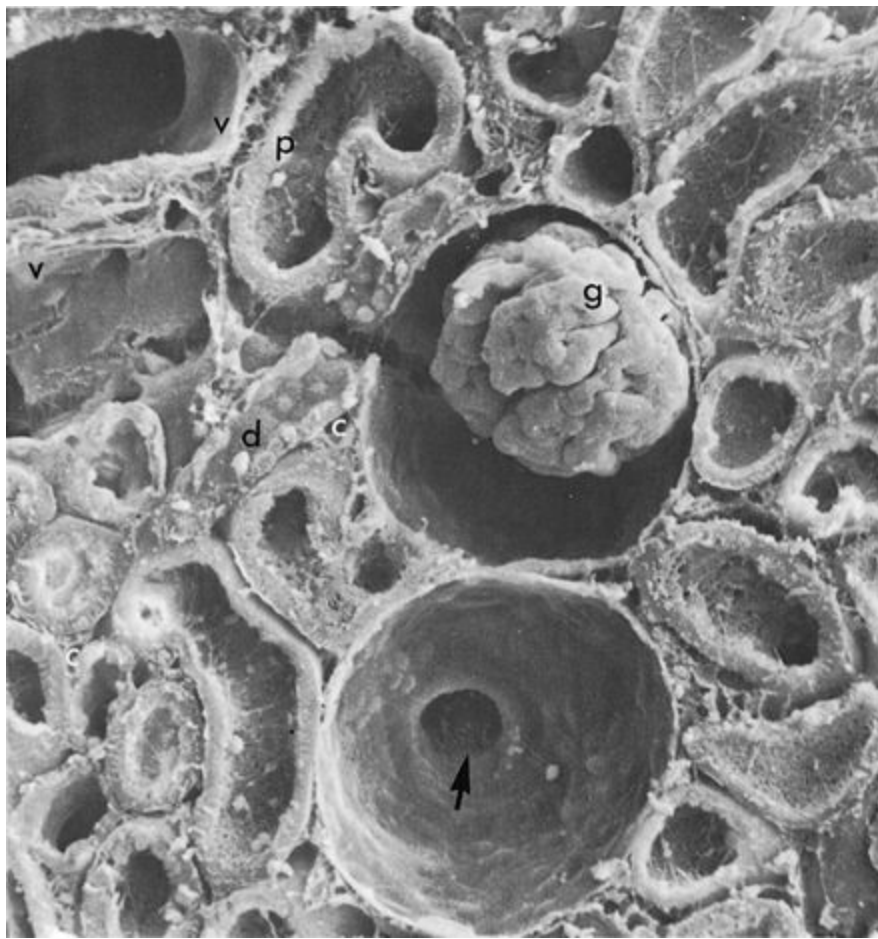


Figura 19-9 Eletromicrografia de varredura do córtex renal de rato mostrando um corpúsculo renal com seu glomérulo (g) (543×). O corpúsculo renal inferior não possui glomérulo, assim o pólo urinário (*seta*) está evidente. c, capilares; d, túbulo contorcido distal; p, túbulo contorcido proximal; v, vasos sanguíneos.

(De Leeson TS, Leeson CR, Paparo AA: *Text/Atlas of Histology*. Philadelphia, WB Saunders, 1988.)

Os pedicelos possuem um glicocálix bem desenvolvido composto pelas sialoproteínas negativamente carregadas **podocalixina** e **podoendina**. Os pedicelos estão apoiados sobre a lâmina rara externa da lâmina basal. O citoplasma dos pedicelos não possui organelas, mas possui microtúbulos e microfilamentos. As interdigitações ocorrem de tal forma que estreitas fendas de 20 a 40 nm de largura, conhecidas como **fendas de filtração**, permanecem entre pedicelos adjacentes. As fendas de filtração não estão completamente abertas; elas estão cobertas pelo delgado **diafragma da fenda**, que se estende entre pedicelos vizinhos e atua como parte da barreira de filtração (Fig. 19-10; veja também a Fig. 19-7). O diafragma da fenda possui uma barra central, e em cada lado dela existem fileiras de poros de 14 nm² de área. O corpo celular do podócito não possui conteúdo incomum de organelas. Ele abriga o núcleo de formato irregular assim como o retículo endoplasmático granular (REG), o aparelho de Golgi e numerosos ribossomas livres.

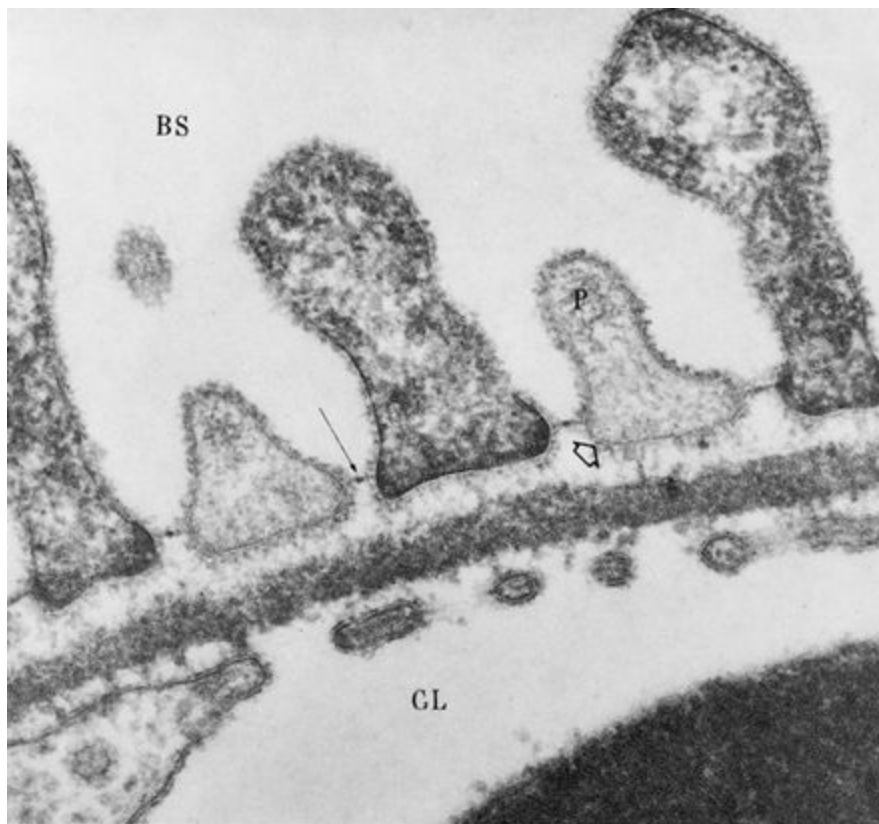


Figura 19-10 Eletromicrografia dos pedicelos (P) e diafragmas por sobre as fendas de filtração de um glomérulo em um rato (86.700×). BS, espaço de Bowman; CL, luz do capilar. Note a lâmina rara externa (*seta curta*) e o diafragma da fenda de filtração (*seta longa*).

(De Brenner BM, Rector FC: *The Kidney*, 4th ed. Vol 1. Philadelphia, WB Saunders, 1991.)

Processo de Filtração

O fluido que deixa os capilares glomerulares através das fenestras é filtrado pela lâmina basal. A lâmina densa retém as moléculas grandes (> 69.000 Da), enquanto os poliânions das lâminas raras impedem a passagem de moléculas carregadas negativamente e de moléculas que são incapazes de se deformarem. O fluido, que contém pequenas moléculas, íons e macromoléculas, penetra na lâmina densa e precisa passar através dos poros do diafragma da fenda de filtração; se as macromoléculas não possuem carga e têm diâmetro igual ou inferior a $1,8$ nm, elas conseguem passar sem qualquer obstáculo através do diafragma da fenda. Entretanto, se as macromoléculas neutras possuírem diâmetro superior a 4 nm, elas não conseguirão atravessar o diafragma da fenda. O fluido que entra no espaço de Bowman é chamado de **ultrafiltrado glomerular**.

Como a lâmina basal retém macromoléculas maiores, ela poderia se tornar obstruída, caso não houvesse a fagocitose contínua desta lâmina basal pelas **células mesangiais intraglomerulares** e sua reposição pelas células do folheto visceral da cápsula de Bowman (podócitos) e pelas células endoteliais dos capilares glomerulares.

CORRELAÇÕES CLÍNICAS

A presença de albumina na urina (**albuminúria**) é o resultado do aumento da permeabilidade do endotélio glomerular. Entre as causas desta condição estão a lesão vascular, hipertensão, envenenamento por mercúrio e exposição a toxinas bacterianas.

A lâmina basal também pode ser lesada pela deposição de complexos antígeno-anticorpo que são filtrados pelos glomérulos ou provenientes da reação de anticorpos antilâmina basal com a membrana basal propriamente dita. Ambos os casos produzem tipos de **glomerulonefrite**.

Nos casos de **nefrose lipóide**, a lâmina basal não está congestionada com anticorpos, mas pedicelos adjacentes parecem se fundir uns aos outros. Esta doença é um dos distúrbios renais mais prevalentes em crianças.

Túbulo Proximal

O túbulo proximal possui duas regiões: o túbulo contorcido proximal e a porção reta do túbulo proximal.

O **espaço de Bowman** drena para o túbulo proximal pelo **pólo urinário**. Nesta região juncional, às vezes chamada de colo do túbulo proximal (desprezível em humanos), o epitélio simples pavimentoso do folheto parietal da cápsula de Bowman se une ao epitélio simples cúbico do túbulo proximal (Fig. 19-4). O túbulo proximal, que constitui grande parte do córtex renal, possui aproximadamente 60 μ m de diâmetro e cerca de 14 mm de comprimento. O túbulo consiste em uma região altamente tortuosa, a **porção contorcida** (*pars convoluta* ou **túbulo contorcido proximal**), localizada próxima aos corpúsculos renais, e uma porção mais retilínea, a **porção reta** (*pars recta*).

ou **segmento descendente espesso da alça de Henle**), que desce pelos raios medulares dentro do córtex e em seguida se continua na medula, tornando-se contínua com o túbulo intermediário (segmento descendente delgado da alça de Henle) na junção das estrias externa e interna.

Vista à microscopia óptica, a porção contorcida do túbulo proximal é composta por um tipo de epitélio simples cúbico com um citoplasma eosinófico e de aparência granular ([Fig. 19-11](#); veja também a [Fig. 19-3](#)). Estas células possuem uma elaborada borda estriada e um complexo sistema de prolongamentos celulares laterais entrelaçados e interdigitantes. Deste modo, as membranas plasmáticas laterais geralmente são indistinguíveis ao microscópio óptico. A altura das células varia de acordo com o seu estado funcional — desde um epitélio cúbico baixo a um epitélio cúbico quase alto.

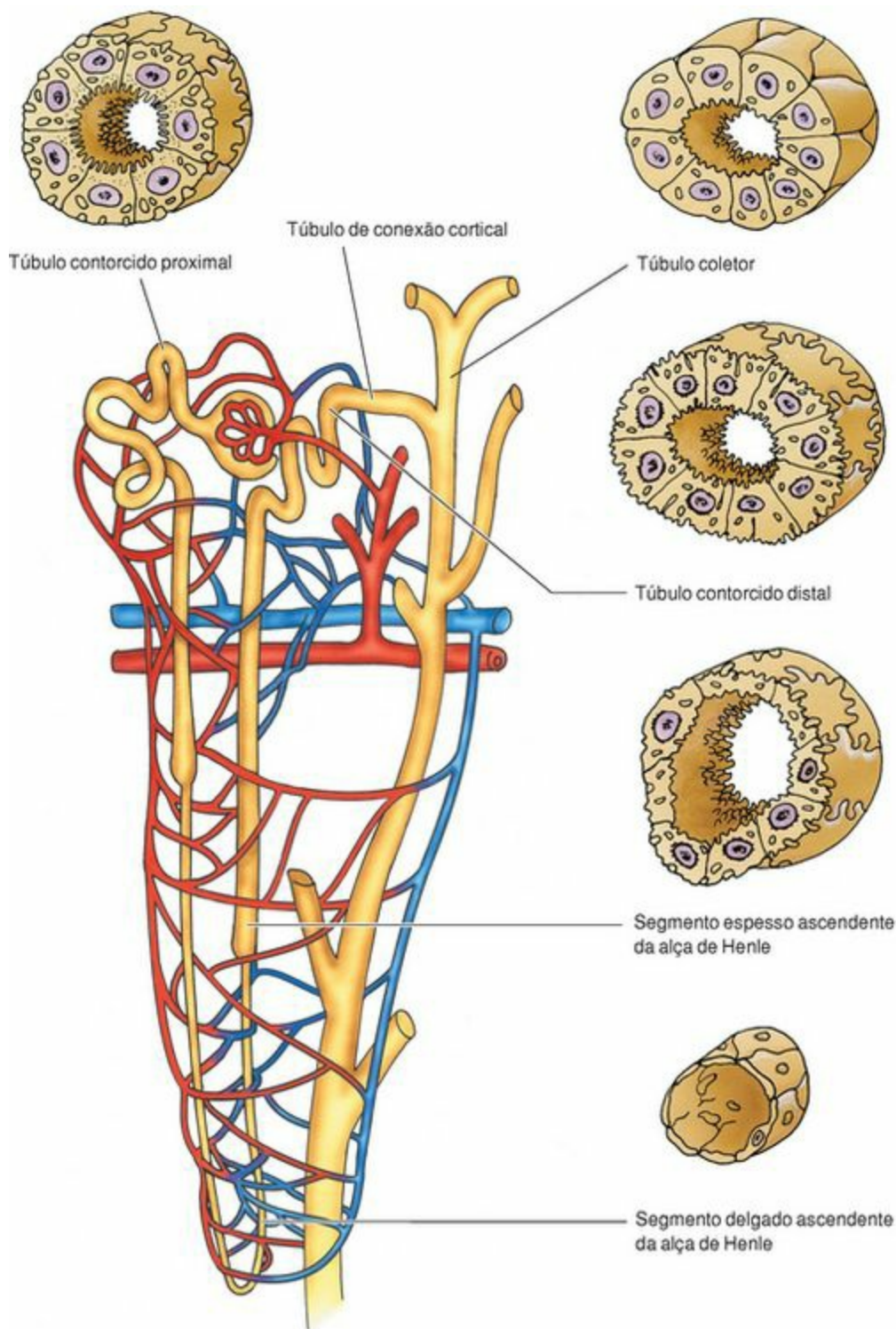


Figura 19-11 Desenho esquemático do túbulo urinífero e sua morfologia em corte transversal.

O método e a velocidade da fixação modificam a morfologia microscópica do túbulo contorcido proximal, porque o seu lúmen é mantido aberto pela pressão do fluido. Uma fixação ideal é demonstrada através de lúmens abertos e vazios e sem aglomeração da borda estriada. Entretanto, cortes em parafina geralmente apresentam a maior parte dos túbulos com lúmens ocluídos; bordas estriadas com dobras e esgarçadas; poucos núcleos, localizados no citoplasma basal por corte transversal do túbulo; e sem distinção de membranas plasmáticas laterais distintas. As células cúbicas estão apoiadas sobre uma membrana basal bem definida, facilmente demonstrada pela reação do ácido periódico reativo de Schiff (PAS). Cada corte transversal é composto de

aproximadamente 10 a 20 células, mas como estas células são grandes, geralmente apenas seis a oito núcleos estão presentes no plano de corte (Fig. 19-3). Com base nas características ultra-estruturais de suas células, o túbulo proximal pode ser subdividido em três regiões:

Os primeiros dois terços da porção contorcida, designados **S₁**

O restante da porção contorcida e grande parte da porção reta, designados **S₂**

O restante da porção reta, designado **S₃**

As células da **região S₁** possuem longos microvilos (1,3 a 1,6 μm), intimamente compactados, e um sistema de cavéolas entre os microvilos, conhecido como **canalículos apicais**, que se estende para o interior do citoplasma apical (Fig. 19-12). Este sistema se torna mais extenso durante a diurese ativa, sugerindo que sua função seja a de reabsorção de proteínas durante a depuração tubular do **ultrafiltrado glomerular**. Mitocôndrias, aparelho de Golgi e outros componentes celulares normais estão presentes nestas células. Elaborados prolongamentos laterais e basais podem estender-se por quase toda a altura da célula. Estes prolongamentos são longos e estreitos e geralmente abrigam mitocôndrias alongadas e tubulares.

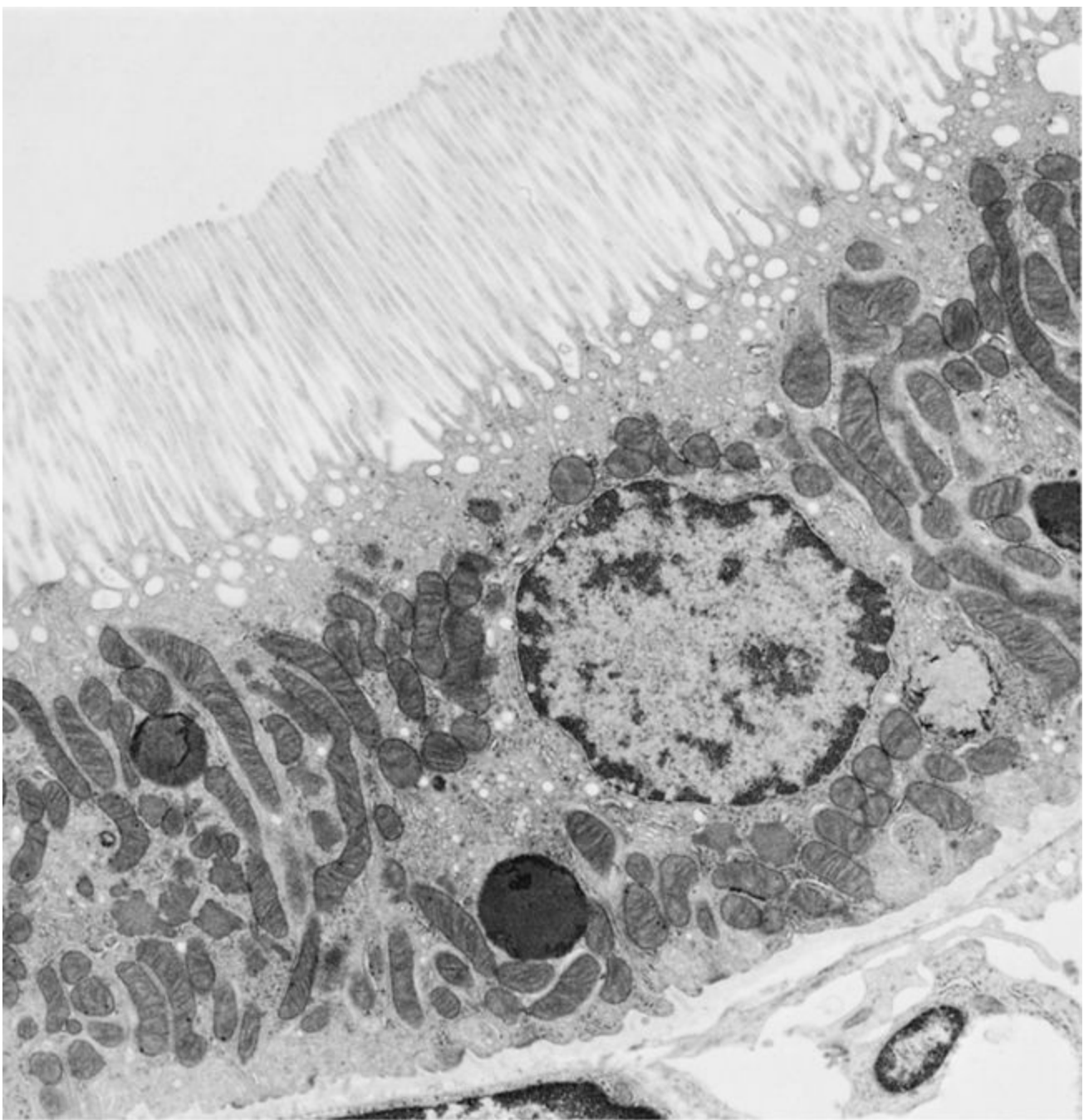


Figura 19-12 Eletromicrografia do segmento S₁ do túbulo proximal de rato (7.128×).

(De Brenner BM, Rector FC: The Kidney, 4th ed. Vol 1. Philadelphia, WB Saunders, 1991.)

As células que compõem a **região S₂** são semelhantes às da região S₁, mas possuem menos mitocôndrias e canalículos apicais, possuem prolongamentos intercelulares menos elaborados e são menores em altura.

As células da **região S₃** são cúbicas baixas com poucas mitocôndrias. Estas células possuem apenas raros prolongamentos intercelulares e não possuem canalículos apicais.

Cerca de 67% a talvez 80% do sódio, cloreto (Cl⁻) e água são reabsorvidos do ultrafiltrado glomerular e transportados para o estroma do tecido conjuntivo pelas células do túbulo proximal. O sódio é bombeado ativamente para fora da célula ao nível das membranas plasmáticas basolaterais por uma bomba de sódio associada a um sódio potássio adenosina trifosfatase (Na⁺,K⁺-ATPase). O sódio (Na⁺) é acompanhado pelo cloreto a fim de manter a neutralidade elétrica, e pela água, para

manter o equilíbrio osmótico.

A água passa através de canais de aquaporina-1, localizados na membrana plasmática basolateral da célula. Adicionalmente, toda a glicose, aminoácidos e proteínas presentes no ultrafiltrado glomerular são reabsorvidos pelo aparelho endocítico vacuolar das células do túbulo proximal. Além disso, o túbulo proximal também elimina os solutos orgânicos, drogas e toxinas que necessitam ser rapidamente excretados do corpo.

SEGMENTOS DELGADOS DA ALÇA DE HENLE

Os segmentos delgados da alça de Henle possuem três regiões: o segmento delgado descendente, a alça de Henle e o segmento delgado ascendente.

A porção reta do túbulo proximal se continua com o segmento delgado da alça de Henle¹ (Fig. 19-11). Este túbulo delgado, cujo diâmetro global é cerca de 15 a 20 µm, é composto de células epiteliais pavimentosas com uma altura média de 1,5 a 2 µm. O comprimento dos segmentos delgados varia de acordo com a localização do néfron (Fig. 19-1). Nos néfrons corticais, o segmento delgado possui apenas de 1 a 2 mm de comprimento ou pode estar completamente ausente. Os néfrons justamedulares possuem segmentos delgados muito mais longos, de 9 a 10 mm de comprimento, e formam uma alça de formato semelhante a um grampo de cabelo que desce pela medula até alcançar o nível da papila renal. A região da alça contínua com a porção reta do túbulo proximal é chamada de **segmento delgado descendente** (da alça de Henle), a curvatura em forma de grampo é a **alça de Henle**, e a região que liga a alça de Henle com a porção reta do **túbulo distal** é conhecida como **segmento delgado ascendente** da alça de Henle.

Os núcleos das células que compõem os segmentos delgados se projetam em direção ao lúmen do túbulo; assim, em cortes de parafina, estes segmentos assemelham-se a capilares em corte transversal (Fig. 19-11). Eles podem ser distinguidos dos capilares pelo fato de suas células epiteliais de revestimento serem ligeiramente mais espessas, seus núcleos se corarem menos intensamente, e seus lumens não conterem células sangüíneas.

A ultra-estrutura das células epiteliais que constituem os segmentos delgados não é incomum. Elas apresentam alguns curtos microvilos abaulados em sua superfície luminal e algumas mitocôndrias no citoplasma ao redor do núcleo. Numerosos prolongamentos se projetam da região basal da célula e se interdigitam com os prolongamentos das células vizinhas.

De acordo com suas características ultra-estruturais, é possível diferenciar quatro tipos de células epiteliais compondo diferentes regiões dos segmentos delgados da alça de Henle. A localização e as características ultra-estruturais dos quatro tipos celulares estão listadas na [Tabela 19-1](#).

Tabela 19-1 Tipos de Células que Compõem os Segmentos Delgados da Alça de Henle

Tipo Celular	Localização	Características Ultra-estruturais
Tipo I	Néfrons corticais	Células pavimentosas sem prolongamentos laterais ou interdigitações
Tipo II	Néfrons justamedulares; segmento delgado descendente da zona externa da medula	Células pavimentosas com numerosos prolongamentos longos e ramificados, que se interdigitam com os prolongamentos das células vizinhas; faixas de oclusão entre as células; invaginações na membrana plasmática basal
Tipo III	Néfrons justamedulares; segmento delgado descendente da zona interna da medula	Células pavimentosas com menos prolongamentos e interdigitações quando comparadas às células do tipo II
Tipo	Néfrons justamedulares;	Células pavimentosas com numerosos prolongamentos, longos e ramificados, que se

O segmento delgado descendente é altamente permeável à água devido à presença de numerosos canais de aquaporina-1; ele é razoavelmente permeável à uréia, sódio, cloreto e outros íons. A principal diferença entre os segmentos delgados ascendente e descendente é que o segmento delgado ascendente é apenas moderadamente permeável à água. O significado desta diferença na permeabilidade à água é discutido mais adiante.

Túbulo Distal

O túbulo distal possui três regiões: a porção reta (pars recta, segmento espesso ascendente da alça de Henle), a mácula densa, e a porção contorcida (pars convoluta, túbulo contorcido distal).

O túbulo distal é subdividido em **porção reta (*pars recta*)**, a qual, como sendo a continuação do segmento delgado ascendente da alça de Henle, também é conhecida como **segmento espesso ascendente da alça de Henle**, e a **porção contorcida (*pars convoluta* ou túbulo contorcido distal)**. Interposta entre o segmento espesso ascendente e o túbulo contorcido distal está uma região modificada do túbulo distal chamada **mácula densa**.

O segmento espesso ascendente da alça de Henle possui de 9 a 10 mm de comprimento e 30 a 40 µm de diâmetro. Ele se une ao segmento delgado ascendente da alça de Henle na junção da faixa interna da medula externa com a zona interna da medula e ascende em linha reta através da medula para alcançar o córtex. As células epiteliais cúbicas baixas que compõem o segmento espesso ascendente possuem núcleos centrais, esféricos a ligeiramente ovais, e alguns microvilos curtos em formato de bastão. Apesar de as superfícies laterais dessas células se interdigitarem umas às outras, as inter-relações entre células vizinhas não são tão elaboradas quanto nos túbulos contorcidos proximais. Entretanto, as interdigitações basais são muito mais extensas e o número de mitocôndrias é maior nestas células, comparado ao das células do túbulo contorcido proximal. Além disso, estas células formam zônulas de oclusão altamente eficientes com suas células vizinhas.

O segmento espesso ascendente não é permeável à água ou à uréia. Além disso, suas células possuem bombas de cloreto (e talvez de sódio) que atuam no transporte ativo retirando cloreto (e sódio) do lúmen tubular. Desta forma, quando o filtrado chega ao córtex do rim no interior do lúmen do túbulo distal, sua concentração de sal é baixa e sua concentração de uréia permanece alta. Estas células também sintetizam a proteína de Tamm-Horsfall, a qual é liberada no lúmen do segmento espesso ascendente para impedir a formação de cálculos renais.

À medida que o segmento espesso ascendente da alça de Henle passa próximo ao corpúsculo renal que a originou, ele se interpõe entre as arteríolas glomerulares aferente e eferente. Esta região do túbulo distal é denominada **mácula densa**. Como as células da mácula densa são altas e estreitas, seus núcleos aparentam estar muito mais próximos uns dos outros do que os núcleos do restante do túbulo distal.

Os túbulos contorcidos distais são curtos (4 a 5 mm) e possuem diâmetro global de 25 a 45 μm . Em cortes de parafina, os lúmens destes túbulos são bem amplos, o citoplasma granular do epitélio de revestimento cúbico baixo é mais pálido do que o dos túbulos contorcidos proximais, e como estas células são mais estreitas, um número maior de núcleos pode ser visualizado em um corte transversal. A ultra-estrutura dessas células mostra um citoplasma claro e pálido, com alguns microvilos apicais de formato abaulado (Fig. 19-13). Os núcleos são mais ou menos esféricos, estão localizados apicalmente, e possuem um ou dois nucléolos densos. As mitocôndrias não são tão numerosas, e as interdigitações basais não são tão longas quanto as do segmento espesso ascendente da alça de Henle.

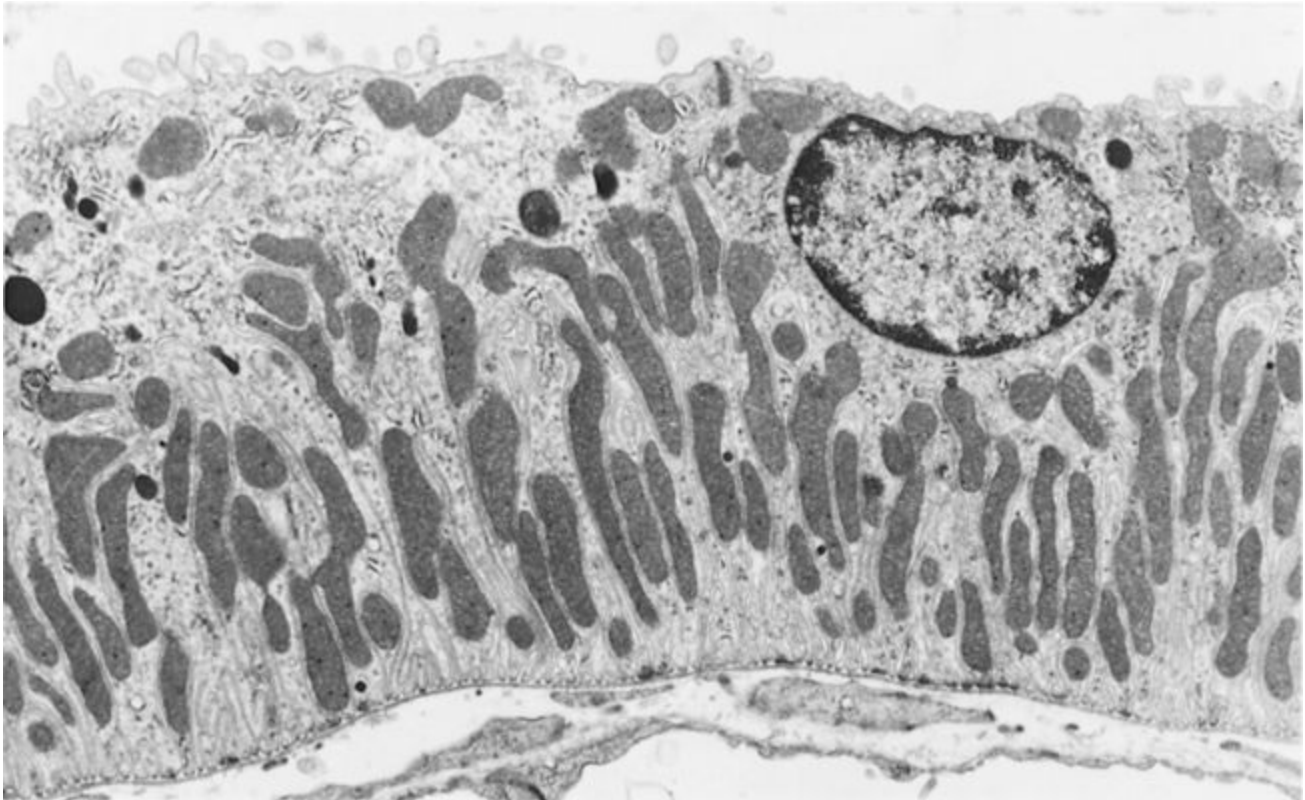


Figura 19-13 Eletromicrografia do túbulo contorcido distal (8.100 \times).

(De Brenner BM, Rector FC: *The Kidney*, 4th ed. Vol 1. Philadelphia, WB Saunders, 1991.)

Como os túbulos contorcidos distais são muito mais curtos do que os túbulos contorcidos proximais, qualquer corte do córtex renal irá apresentar muito mais cortes transversais de túbulos contorcidos proximais do que de túbulos contorcidos distais. A relação entre cortes transversais de túbulos contorcidos proximais para túbulos contorcidos distais ao redor de qualquer corpúsculo renal é geralmente de 7:1.

Os túbulos contorcidos distais geralmente ascendem ligeiramente acima do seu corpúsculo renal de origem e drenam para a porção arqueada dos túbulos coletores.

Do mesmo modo como nos segmentos espessos ascendentes, o túbulo contorcido distal é impermeável à água e à uréia. Entretanto, na membrana plasmática basolateral de suas células, uma alta atividade da Na^+/K^+ -ATPase impulsiona o bombeamento de troca de sódio-potássio. Assim, em

resposta ao hormônio **aldosterona**, essas células podem reabsorver ativamente quase todo o sódio restante (e, passivamente, o cloreto) do lúmen tubular em direção ao interstício renal. Além disso, os íons potássio e hidrogênio são ativamente secretados *para dentro* do lúmen, controlando assim o nível de potássio no fluido extracelular e a acidez da urina, respectivamente.

Aparelho Justaglomerular

O aparelho justaglomerular possui três componentes: a mácula densa do túbulo distal, as células justaglomerulares da arteríola glomerular aferente e as células mesangiais extraglomerulares.

O aparelho justaglomerular é constituído pela mácula densa do túbulo distal, pelas células justaglomerulares da arteríola glomerular aferente adjacente (e, ocasionalmente, da arteríola eferente) e pelas células mesangiais extraglomerulares (também conhecidas como células do coxim polar ou células em rede [*lacis cells*]) (Fig. 19-14).

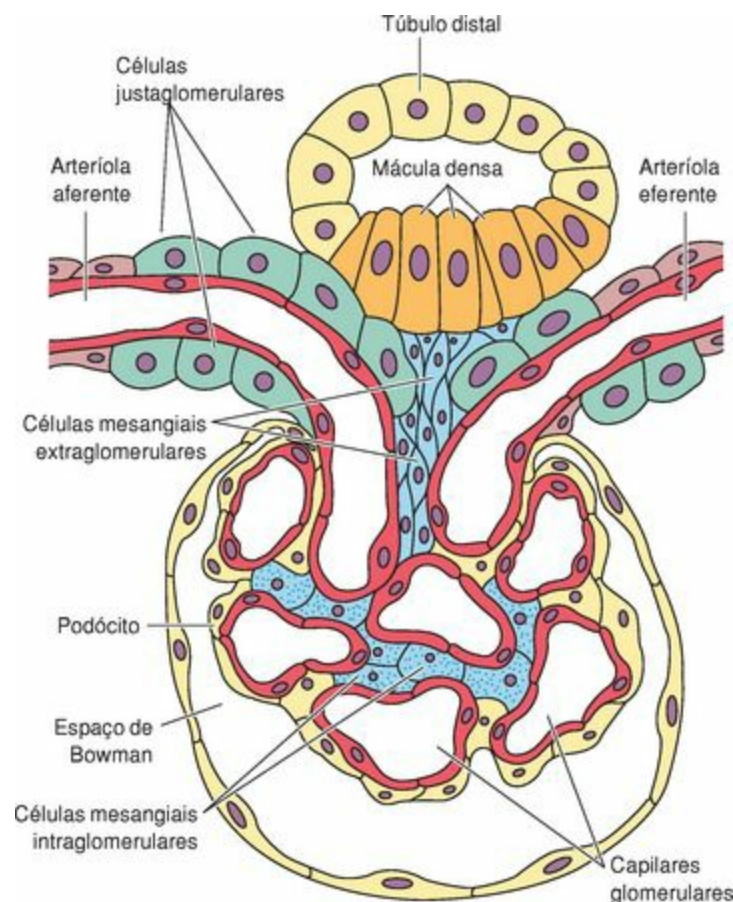


Figura 19-14 O aparelho justaglomerular.

As células da **mácula densa** são altas, estreitas, palidamente coradas, e possuem núcleos centrais (Fig. 19-15; veja também as Fig. 19-2 a Fig. 19-4 e Fig. 19-14). Por serem muito estreitas, os núcleos densamente corados destas células se situam muito próximos uns aos outros; coletivamente, vistos ao microscópio óptico, eles aparentam ser uma mancha densa. Ao microscópio eletrônico, estas células apresentam numerosos microvilos, pequenas mitocôndrias e um aparelho de

Golgi localizado sob o núcleo (Fig. 19-15).

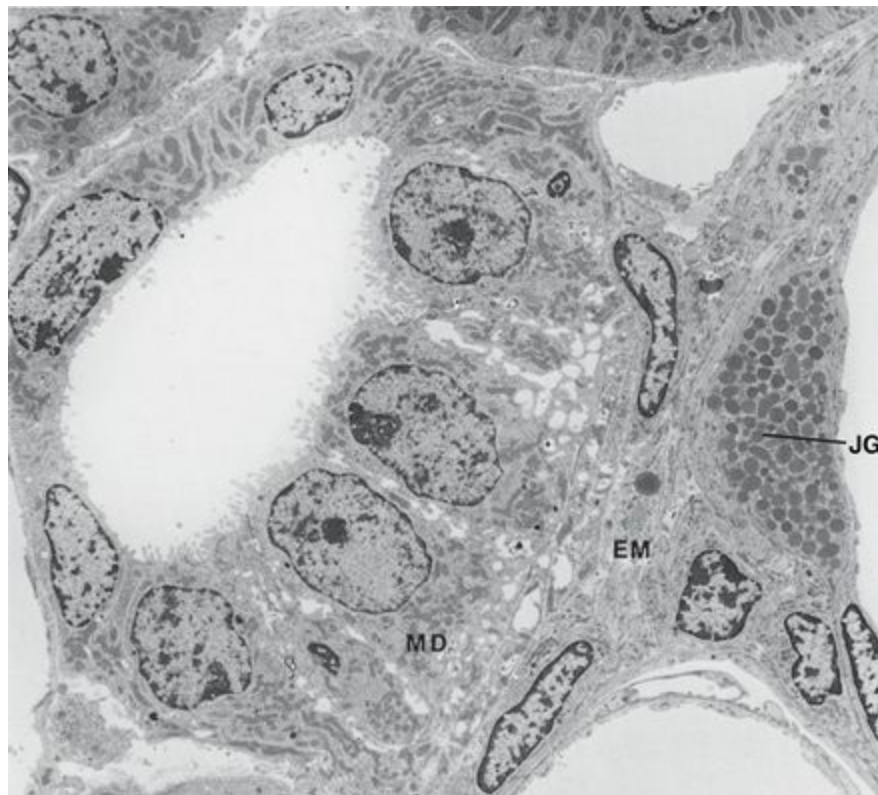


Figura 19-15 Eletromicrografia do aparelho justaglomerular do rim de um coelho (2.552×). A mácula densa (MD), as células justaglomerulares (JG) (contendo grânulos elétron-densos), e células mesangiais extraglomerulares (EM) são mostradas.

(De Brenner BM, Rector FC: *The Kidney, 4th ed. Vol 1. Philadelphia, WB Saunders, 1991.*)

As **células justaglomerulares** são células musculares lisas modificadas que se localizam na túnica média da arteríola glomerular aferente (e, ocasionalmente, eferente). Elas são ricamente inervadas por fibras nervosas simpáticas. Os núcleos destas células são esféricos em vez de alongados. As células justaglomerulares contêm grânulos específicos, que demonstram-se conter a enzima proteolítica **renina** (Fig. 19-15). A **enzima conversora de angiotensina (ECA)**, a **angiotensina I** e a **angiotensina II** também estão presentes nestas células (veja adiante).

As células justaglomerulares e as células da mácula densa possuem uma relação geográfica especial porque a lâmina basal, normalmente presente no epitélio e em outros tecidos, está ausente neste ponto, permitindo o contato íntimo entre as células da mácula densa e as células justaglomerulares.

As células mesangiais extraglomerulares, o terceiro membro do aparelho justaglomerular, ocupam o espaço delimitado pela arteríola aferente, mácula densa, arteríola eferente e o pólo vascular do corpúsculo renal. Essas células podem conter grânulos ocasionais e são provavelmente contínuas às células mesangiais intraglomerulares. O significado funcional do aparelho justaglomerular é discutido mais adiante.

Túbulos Coletores

Os túbulos coletores, compostos de um epitélio simples cúbico, transportam e modificam o ultrafiltrado do néfron até os cálices menores do rim.

Os túbulos coletores não fazem parte do néfron. Eles possuem origens embrionárias diferentes, e apenas num estágio mais tardio do desenvolvimento é que os túbulos coletores encontram o néfron e se unem a ele, formando uma estrutura contínua. Os túbulos contorcidos distais de diversos néfrons se unem para formar um curto **túbulo de conexão** que conduz ao túbulo coletor (Fig. 19-16; veja também a Fig. 19-11). O ultrafiltrado glomerular que entra no túbulo coletor é modificado e levado para as papilas renais. Os túbulos coletores possuem cerca de 20 mm de comprimento e possuem três regiões reconhecidas (Fig. 19-1):

Cortical
Medular
Papilar

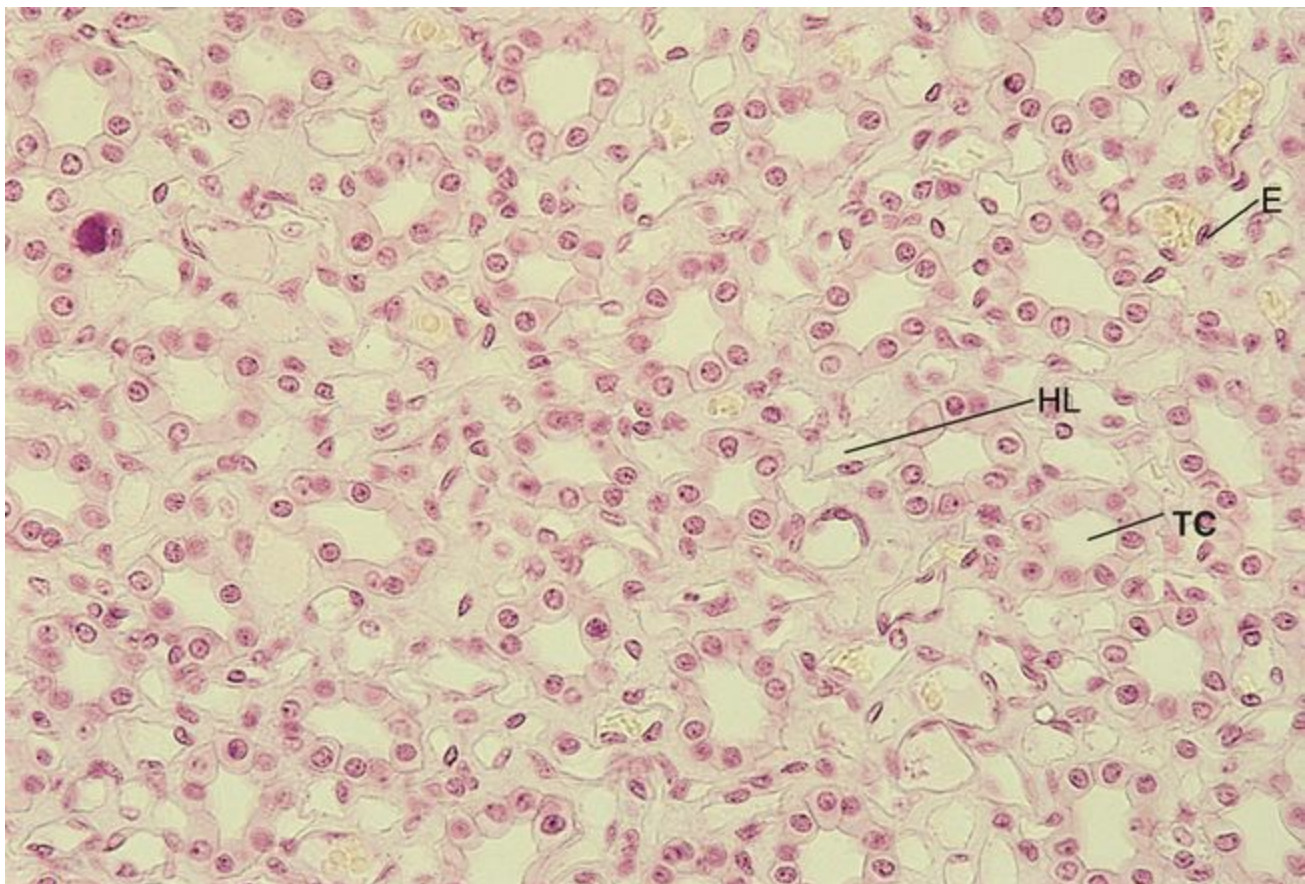


Figura 19-16 A medula do rim apresenta túbulos coletores (TC), com seu epitélio simples cúbico, assim como segmentos delgados da alça de Henle (HL) e células endoteliais (E) dos vasos retos, ambos com epitélio simples pavimentoso. Note que o tecido conjuntivo é escasso e contém principalmente elementos vasculares (270×).

Os **túbulos coletores corticais** estão localizados nos raios medulares e são compostos de dois

tipos de células cúbicas (Fig. 19-2 e Fig. 19-11):

Células principais

Células intercalares

As **células principais** possuem um núcleo oval e central, algumas mitocôndrias pequenas e curtos microvilos esparsos. As membranas plasmáticas de superfície basal dessas células apresentam numerosas invaginações. Como as membranas plasmáticas laterais não são pregueadas, elas são claramente evidenciadas ao microscópio óptico. Essas células possuem numerosos canais de aquaporina-2 que são muito sensíveis ao hormônio antidiurético (ADH), tornando-se completamente permeáveis à água.

As **células intercalares** apresentam numerosas vesículas apicais com 50 a 200 nm de diâmetro, micropregas em sua membrana plasmática apical, e mitocôndrias abundantes. O núcleo dessas células é esférico e localizado centralmente. Existem dois tipos de células intercalares: **tipo A**, cuja membrana luminal possui H^+ -ATPase, que atua no transporte de H^+ para o lúmen tubular, acidificando assim a urina; e **tipo B**, cuja membrana basolateral possui H^+ -ATPase, atuando na reabsorção de H^+ e na secreção de HCO_3^- .

Os **túbulos coletores medulares** possuem um calibre maior porque são formados pela união de vários túbulos coletores corticais (Fig. 19-11). Os túbulos da zona externa da medula externa são semelhantes aos túbulos coletores corticais, pois ambos apresentam células principais e células intercalares, enquanto os túbulos da zona interna da medula possuem apenas células principais (Fig. 19-17).

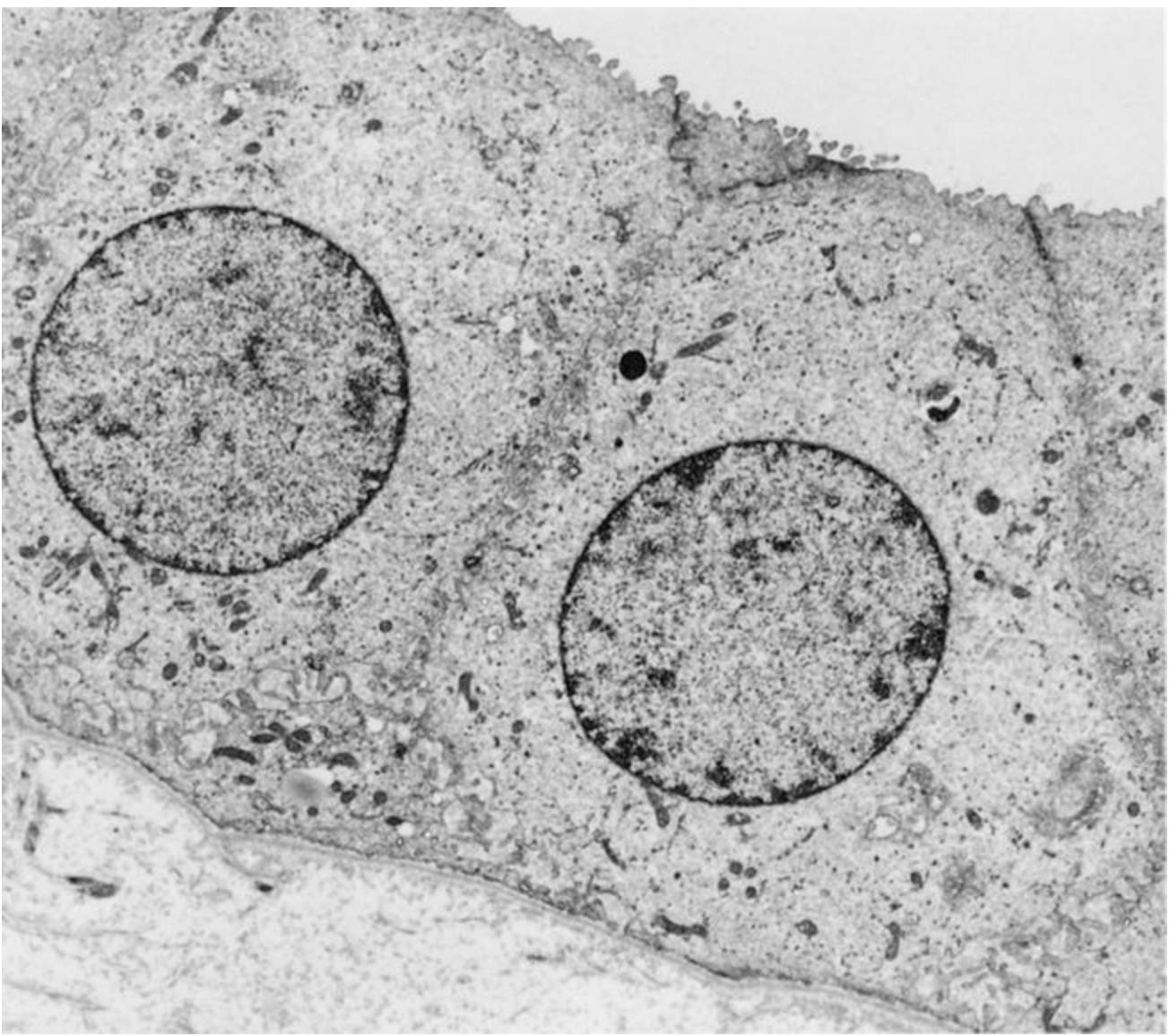


Figura 19-17 Eletromicrografia de um túbulo coletor do rim de um coelho (4.790×).

(De Brenner BM, Rector FC: The Kidney, 4th ed. Vol 1. Philadelphia, WB Saunders, 1991.)

Os túbulos coletores papilares (ductos de Bellini) são formados pela confluência de vários túbulos coletores medulares. Estes ductos são calibrosos, com 200 a 300 µm de diâmetro, e se abrem na área crivosa da papila renal para lançar a urina que eles transportam no interior dos cálices menores do rim. Estes túbulos são revestidos apenas por células principais colunares altas.

Os túbulos coletores são impermeáveis à água. Entretanto, na presença do ADH eles se tornam permeáveis à água (e, até certo grau, à uréia). Assim, na ausência do ADH, a urina é volumosa e hipotônica, e na presença do ADH a urina é concentrada e seu volume é baixo.

Interstício Renal

O interstício renal é formado por uma quantidade muito escassa de tecido conjuntivo frouxo que contém três tipos de células: fibroblastos, macrófagos e células intersticiais.

O rim é revestido por uma cápsula de tecido conjuntivo denso não modelado, com algumas fibras elásticas dispersas entre os feixes de colágeno. Esta cápsula não é firmemente aderida ao córtex subjacente. Conforme os vasos sangüíneos entram no hilo, eles percorrem uma cobertura de tecido conjuntivo delgado, parte da qual provém da cápsula. A região cortical possui apenas delicados elementos de tecido conjuntivo que constituem menos de 7% do volume cortical e estão associados principalmente às membranas basais que revestem os túbulos uriníferos e seu suprimento vascular. Os dois componentes celulares do tecido conjuntivo cortical são os **fibroblastos** e células que se acredita serem as **células dendríticas intersticiais**, membros do sistema mononuclear fagocitário.

O tecido conjuntivo intersticial medular é mais extenso do que o encontrado no córtex, ocupando aproximadamente 30% do volume da medula interna. Embebidos neste tecido conjuntivo estão os vários componentes dos túbulos uriníferos, assim como a extensa rede vascular localizada na medula. A população celular deste tecido conjuntivo consiste em três tipos celulares:

Fibroblastos

Macrófagos

Células intersticiais

As **células intersticiais** parecem estar dispostas como os degraus de uma escada, uma em cima da outra, e são mais numerosas entre os ductos coletores retos e entre os ductos de Bellini. As células intersticiais possuem núcleos alongados e numerosas gotículas lipídicas. Acredita-se que estas células sintetizam a **medulipina I**, uma substância que é convertida no fígado em **medulipina II**, um potente vasodilatador capaz de reduzir a pressão sangüínea.

Circulação Renal

Suprimento Arterial

Cada rim recebe 10% do volume total de sangue por minuto através de um grande ramo da aorta abdominal conhecido como **artéria renal**.

O rim recebe um suprimento de sangue extremamente grande através da calibrosa **artéria renal**, um ramo direto da aorta abdominal (**Fig. 19-1**). Antes de entrar no hilo renal, a artéria renal se bifurca em um ramo anterior e um posterior, que por sua vez se subdividem, formando um total de cinco **artérias segmentares**. Os ramos oriundos de uma artéria segmentar não se anastomosam com os de outra artéria segmentar. Assim, se o fluxo sangüíneo através de uma destas artérias é bloqueado, a circulação na região do rim irrigada pelo vaso afetado é interrompida. Por isso, diz-se que o rim é subdividido em segmentos vasculares, sendo cada segmento irrigado por uma artéria específica.

As primeiras subdivisões das artérias segmentares são chamadas **artérias lobares**, uma para cada lobo do rim. Estas, por sua vez, se ramificam formando duas ou três **artérias interlobares**, que seguem entre as pirâmides renais em direção à junção corticomedular. Na junção corticomedular, essas artérias formam uma série de vasos (perpendiculares ao vaso que lhes deu origem) que, em grande parte, permanecem nesta junção, ocupando o mesmo plano curvo. Como estas artérias descrevem um leve arco sobre a base da pirâmide renal, elas são chamadas de **artérias arqueadas**.

Acreditava-se que as artérias arqueadas se anastomosavam entre elas, mas recentes estudos sugerem que os ramos terminais destas artérias não se unem uns com os outros. Em vez disso, os ramos terminais, como todos os outros ramos das artérias arqueadas, ascendem para o interior do córtex, formando as artérias interlobulares.

As **artérias interlobulares** ascendem no interior do labirinto cortical aproximadamente à meia distância entre os raios medulares vizinhos. Assim, elas percorrem o interstício entre dois lóbulos. Muitos ramos surgem das artérias interlobulares. Estes ramos irrigam os glomérulos dos corpúsculos renais e são conhecidos como **arteríolas glomerulares aferentes**. Algumas das artérias interlobulares ascendem através do córtex e perfuram a cápsula do rim. Aqui elas contribuem para a formação do plexo capsular. Entretanto, a maior parte das artérias interlobulares termina como arteríolas glomerulares aferentes.

Cada glomérulo é drenado por uma outra arteríola, a **arteríola glomerular eferente**. Existem dois tipos de arteríolas glomerulares eferentes, aquelas que drenam os glomérulos dos néfrons corticais, e aquelas que drenam os glomérulos dos néfrons justamedulares.

As arteríolas glomerulares eferentes originadas dos néfrons corticais são curtas e se ramificam formando um sistema de capilares, a **rede capilar peritubular**. Este leito capilar irriga todo o labirinto cortical, com a óbvia exceção do glomérulo. Considerase que as células epiteliais da rede capilar peritubular (e talvez células do tecido conjuntivo do córtex e da medula externa) sintetizem e secretem o hormônio **eritropoietina**.

As arteríolas glomerulares eferentes, derivadas de glomérulos de néfrons justamedulares, assim como de glomérulos localizados no quadrante inferior do córtex, dão origem a 10 a 25 capilares longos em formato de grampo de cabelo, que se estendem profundamente para o interior da medula (Fig. 19-18 e Fig. 19-19). Seus segmentos descendentes possuem um lúmen estreito e são chamados **arteríolas retas**; seus segmentos ascendentes possuem diâmetro muito maior e são chamadas **vênulas retas**; com freqüência, a arteríola reta e a vênula reta juntas são denominadas **vasos retos**² — termo que nós usaremos neste livro. O formato semelhante a um grampo de cabelo dos vasos retos, que acompanham e envolvem intimamente os dois segmentos da alça de Henle e do túbulo coletor, é essencial na fisiologia da concentração da urina (veja adiante).

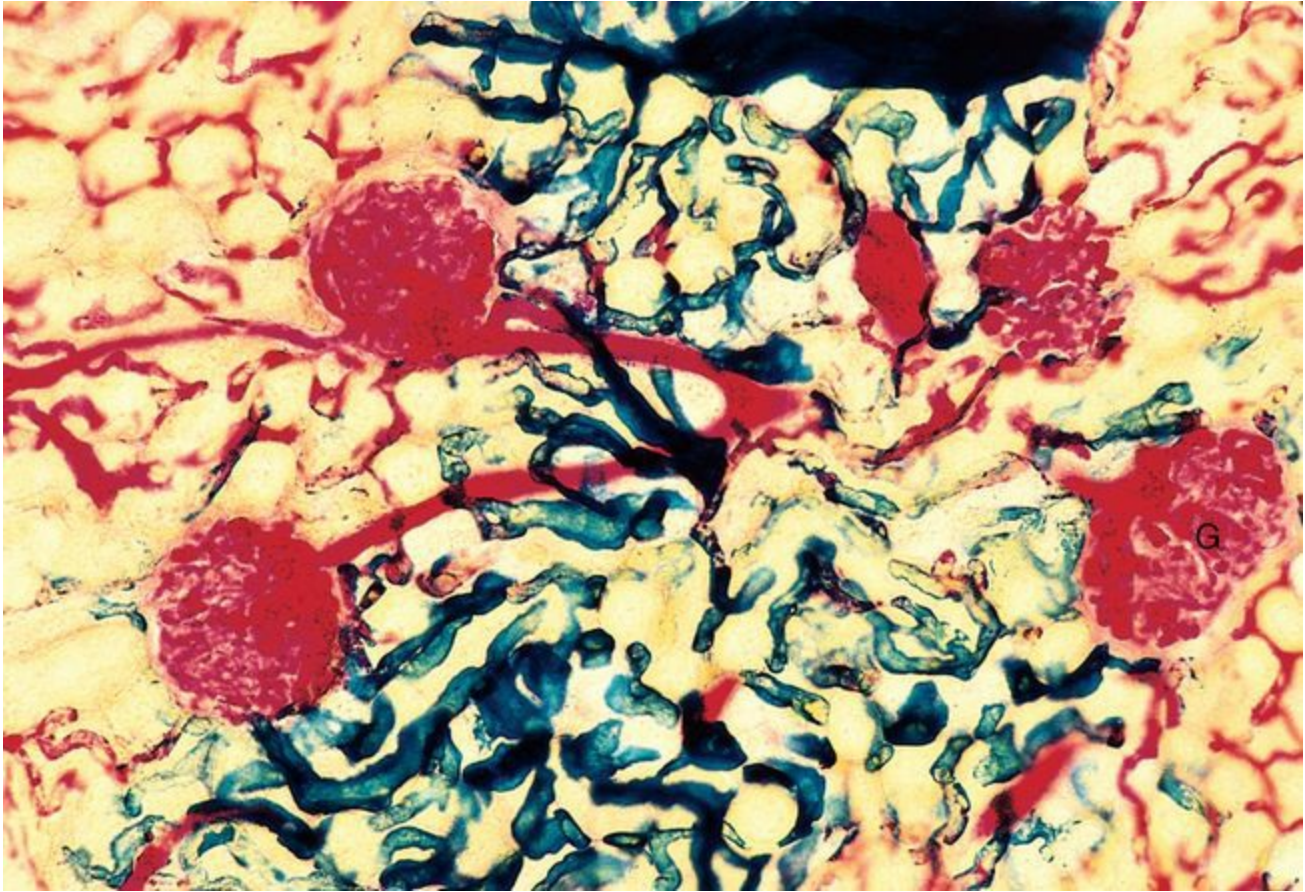


Figura 19-19 Fotomicrografia de um rim injetado mostrando a rica vascularização do córtex renal (132×). Os glomérulos (G) estão claramente evidenciados.

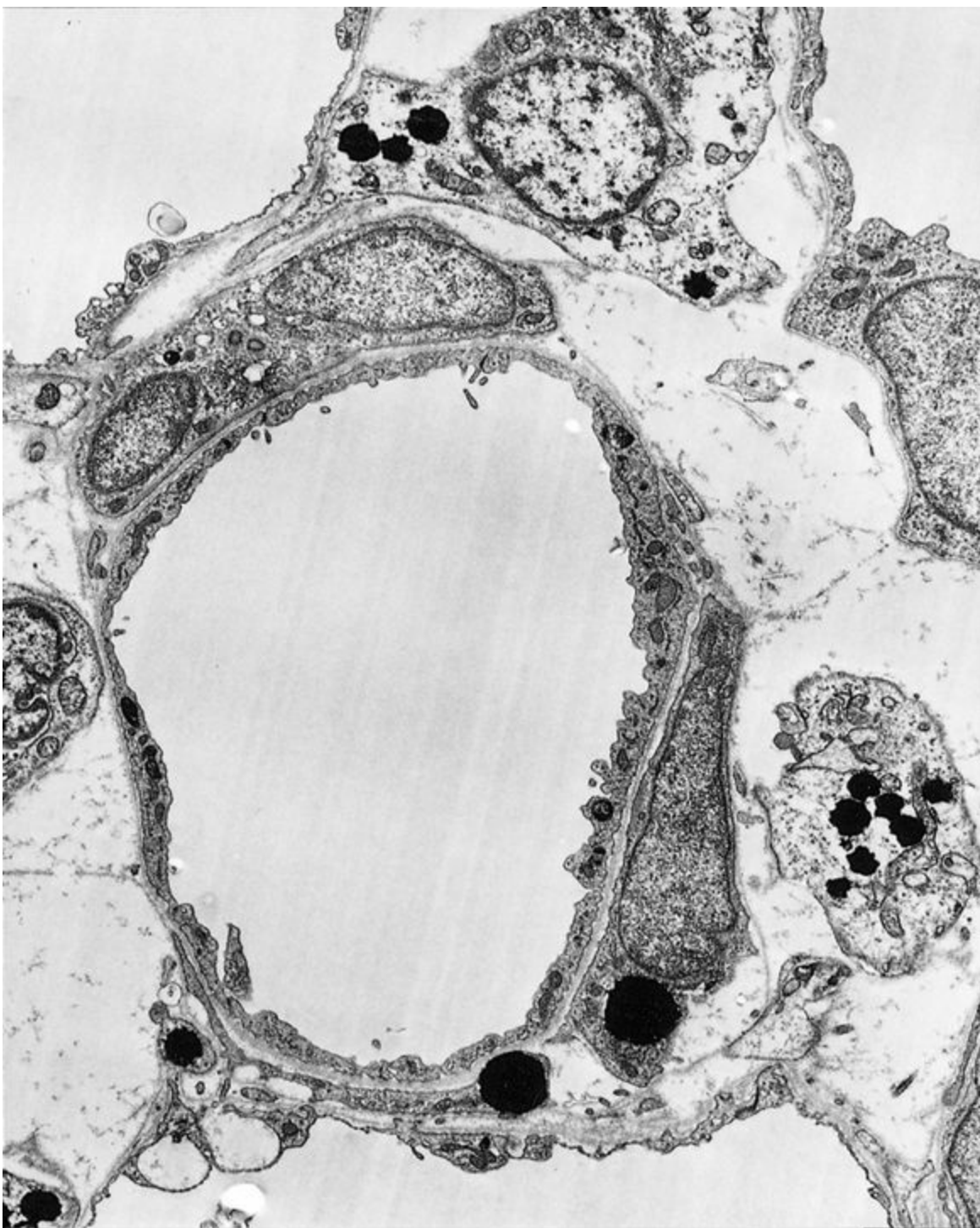


Figura 19-17 Eletromicrografia de uma arteríola reta do rim de um rato.

(De Takahashi-Iwanaga H: The three-dimensional cytoarchitecture of the interstitial tissue in the rat kidney. Cell Tissue Res 264:269-281, 1991.)

Drenagem Venosa

As veias arqueadas recebem o sangue oriundo do córtex através das veias estreladas e veias interlobulares, e da medula através das vênulas retas; as veias arqueadas são drenadas pelas veias interlobares, que lançam seu sangue na veia renal.

As **vênulas retas** transportam o seu sangue para as **veias arqueadas**, vasos que acompanham o trajeto das artérias de mesmo nome. Desta forma, o sangue é drenado da medula. O sangue cortical é

coletado por um sistema de veias subcapsulares de formato estrelado denominadas **veias estreladas**, as quais são tributárias das veias interlobulares. As veias estreladas também recebem sangue das porções terminais das arteríolas glomerulares eferentes. As veias interlobulares, paralelamente às artérias de mesmo nome, transportam seu sangue para as veias arqueadas. Assim, as veias arqueadas drenam tanto a medula quanto o córtex. As veias arqueadas são tributárias das **veias interlobares** que se unem, próximo ao hilo, formando a **veia renal**. Esta grande veia leva o sangue para a veia cava inferior. Note a ausência de veias lobares e veias segmentares, contrastando com a presença de artérias de mesmo nome no sistema arterial do rim.

Suprimento Linfático do Rim

Os vasos linfáticos do rim provavelmente acompanham as artérias mais calibrosas.

O suprimento linfático do rim não é totalmente entendido. Acredita-se que a maior parte dos vasos linfáticos acompanha as artérias de maior calibre. De acordo com a maioria dos pesquisadores, o suprimento linfático do rim pode ser subdividido em *superficial e profundo*, localizados na região subcapsular e na medula, respectivamente. Esses dois sistemas podem ou não se unir próximo ao hilo, formando vários troncos linfáticos calibrosos. Linfonodos na vizinhança da veia cava e da aorta abdominal recebem a linfa dos rins. Existem vasos linfáticos no córtex que não acompanham as grandes artérias, mas drenam sua linfa para um plexo de vasos linfáticos no hilo.

Inervação Renal

A maior parte das fibras nervosas que chega ao rim são fibras simpáticas amielínicas que formam o plexo renal, seguindo juntamente com a artéria renal. Os corpos celulares dessas fibras estão provavelmente situados nos plexos aórtico e celiaco. Fibras simpáticas estão distribuídas ao longo dos ramos da árvore arterial renal, e estes vasos são controlados por algumas destas fibras. Fibras simpáticas adicionais chegam ao epitélio dos túbulos renais, às células justaglomerulares e intersticiais e à cápsula do rim. Fibras sensitivas e fibras parassimpáticas (provavelmente originadas no nervo vago) também já foram descritas no rim.

Funções Gerais do Rim

Os rins participam da excreção, assim como da regulação da composição e do volume do fluido corporal. Especificamente, eles regulam os componentes solúveis (p. ex., sódio, potássio, cloreto, glicose e aminoácidos) e o equilíbrio ácido-básico. Portanto, durante o verão, quando uma grande quantidade de líquido é perdida através da transpiração, o volume de urina produzida é reduzido, enquanto sua osmolaridade aumenta. Durante os meses de inverno, quando é mínima a perda de líquido pela transpiração, o volume urinário aumenta e a urina se torna mais diluída.

Além disso, os rins excretam produtos terminais detoxificados, regulam a osmolalidade da urina e secretam substâncias como a eritropoietina, medulipina I, renina e prostaglandinas.

Finalmente, os rins regulam a pressão arterial e, na presença do paratormônio, auxiliam a conversão de uma forma menos ativa da vitamina D em 1,25-diidroxicolecalciferol, sua forma mais ativa, a qual é responsável pelo aumento da absorção dos íons cálcio e fosfato pelo sistema digestivo e seu transporte para o fluido extracelular. Apesar de todas essas funções constituírem aspectos importantes da histofisiologia renal, apenas o mecanismo de formação da urina será discutido neste capítulo.

Mecanismo de Formação da Urina

Os dois rins recebem cerca de um quinto do volume total de sangue (1.220 mL) por minuto, e produzem cerca de 1 a 2 mL de urina por minuto.

Os dois rins recebem um grande volume de sangue circulante porque as artérias renais são calibrosas e são ramos diretos da aorta abdominal. A inulina, um polímero de frutose, pode ser utilizada para medir a **taxa de filtração glomerular (TFG)**. Este tipo de estudo tem mostrado que o volume total de sangue circula através dos rins a cada 5 minutos. Assim, aproximadamente 1.220 mL de sangue entram nos dois rins a cada minuto, dos quais, no homem médio, geram 125 mL/min de filtrado glomerular. Portanto, 180 L de filtrado glomerular são formados a cada dia, dos quais somente 1,5 a 2 L são excretados como urina. Conseqüentemente, pelo menos 178 L são reabsorvidos pelos rins diariamente, e somente cerca de 1% do filtrado glomerular total é excretado.

Filtração no Corpúsculo Renal

O componente fluido do sangue passa pela barreira de filtração, tornando-se o ultrafiltrado.

Ao passar da arteríola glomerular aferente para o glomérulo, o sangue encontra uma região de pressão diferencial, na qual a pressão do sangue dentro do capilar é maior do que a pressão do fluido presente no espaço de Bowman; isto força o fluido a passar do capilar para este espaço. Um fator adicional, a pressão osmótica coloidal das proteínas sangüíneas, se opõe à passagem do fluido para o espaço de Bowman, porém o efeito líquido, ou seja, a **força de filtração**, é alta (25 mmHg). O líquido que entra no espaço de Bowman é denominado **ultrafiltrado (glomerular)**.

Por causa da **barreira de filtração** em três camadas (célula endotelial, lâmina basal e fenda de

filtração ou diafragma), o material celular e as grandes macromoléculas não conseguem sair do glomérulo; assim, o ultrafiltrado é semelhante ao plasma (sem suas macromoléculas constituintes). As moléculas maiores que 69.000 Da (p. ex., a albumina) ficam retidas pela lâmina basal. Além do peso molecular, a forma e a carga da molécula e o estado funcional da barreira de filtração também influenciam a habilidade da molécula em atravessar a barreira de filtração. Como a barreira de filtração possui componentes carregados negativamente, as macromoléculas dotadas de carga negativa têm menor capacidade de cruzar a barreira de filtração, comparadas às macromoléculas de carga positiva ou neutra.

Reabsorção no Túbulo Proximal

O túbulo proximal é o local de movimento de massa, onde uma imensa quantidade de eletrólitos, glicose, aminoácidos, proteínas e água é conservada.

O **ultrafiltrado** sai do espaço de Bowman pelo pólo urinário e entra no túbulo contorcido proximal, onde a modificação deste fluido tem início. O material reabsorvido do lúmen do túbulo proximal entra nas células epiteliais do túbulo, das quais é transferido por exocitose para o tecido conjuntivo intersticial. Aqui, as substâncias reabsorvidas entram na rica rede de capilares peritubulares e, desta maneira, retornam ao corpo pela corrente sangüínea.

A maior parte da reabsorção dos materiais do ultrafiltrado ocorre no túbulo proximal. Normalmente, as seguintes quantidades são absorvidas no túbulo proximal: 100% das proteínas, glicose, aminoácidos e creatinina; quase 100% dos íons bicarbonato; 67% a 80% dos íons sódio e cloreto; e de 67% a 80% da água.

As **bombas de sódio** (Na^+, K^+ ATPases) na membrana plasmática basolateral das células do túbulo proximal bombeiam o sódio para o interstício renal. Este movimento de íons sódio para fora da célula na membrana basolateral faz com que o sódio presente no lúmen tubular deixe o ultrafiltrado e entre na célula através da sua membrana apical. Desta maneira, o movimento de sódio é do ultrafiltrado para o tecido conjuntivo renal. A fim de manter a neutralidade elétrica, os íons cloreto acompanham passivamente o sódio. Além disso, para manter o equilíbrio osmótico, a água acompanha passivamente o sódio (por osmose).

Bombas adicionais dependentes de energia, localizadas na membrana apical das células do túbulo proximal, fazem o co-transporte de aminoácidos e glicose juntamente com o sódio para dentro da célula, para que sejam liberados no interstício renal. As proteínas, trazidas para a célula por vesículas pinocíticas, são degradadas por enzimas hidrolíticas no interior de endossomos tardios.

Por dia, cerca de 140 g de glicose, 430 g de sódio, 500 g de cloreto, 300 g de bicarbonato, 18 g de íons potássio, 54 g de proteína e aproximadamente 142 L de água são conservados pelos túbulos proximais do rim.

O túbulo proximal também libera algumas substâncias para dentro do lúmen tubular. Entre estas estão incluídos o hidrogênio (H^+), a amônia, o fenol vermelho, o ácido hipúrico, o ácido úrico, bases orgânicas e etilenodiaminatetra-acetato, assim como algumas drogas, como a penicilina.

A Alça de Henle e o Sistema Multiplicador Contracorrente

A longa alça de Henle do néfron justamedular é responsável pelo estabelecimento do sistema multiplicador contracorrente.

A osmolaridade do ultrafiltrado glomerular é a mesma que a do sangue circulante. Esta osmolaridade não é alterada pelo túbulo proximal porque a água sai de seu lúmen em resposta ao movimento dos íons. Entretanto, a pressão osmótica da urina formada é diferente daquela do sangue. A pressão osmótica diferencial é estabelecida pelas demais regiões do túbulo urinífero. É interessante observar que a osmolaridade e o volume da urina variam, indicando que os rins podem controlar estes fatores.

Um gradiente de osmolaridade, que aumenta da junção corticomedular em direção às regiões mais profundas da medula, é mantido no interstício da medula renal. As longas alças de Henle dos **néfrons justamedulares** auxiliam não só na criação, mas também na manutenção deste gradiente osmótico através de um **sistema multiplicador contracorrente** (Fig. 19-20). As células do segmento delgado descendente da alça de Henle são livremente permeáveis à água e aos sais. Por essa razão, o movimento da água reage às forças osmóticas neste microambiente. O segmento delgado ascendente é relativamente impermeável à água, mas os sais podem entrar ou sair do túbulo, dependendo das condições do interstício. É importante compreender, neste ponto (a ser explicado adiante), que a *uréia entra* nos lumens dos segmentos delgados da alça de Henle.

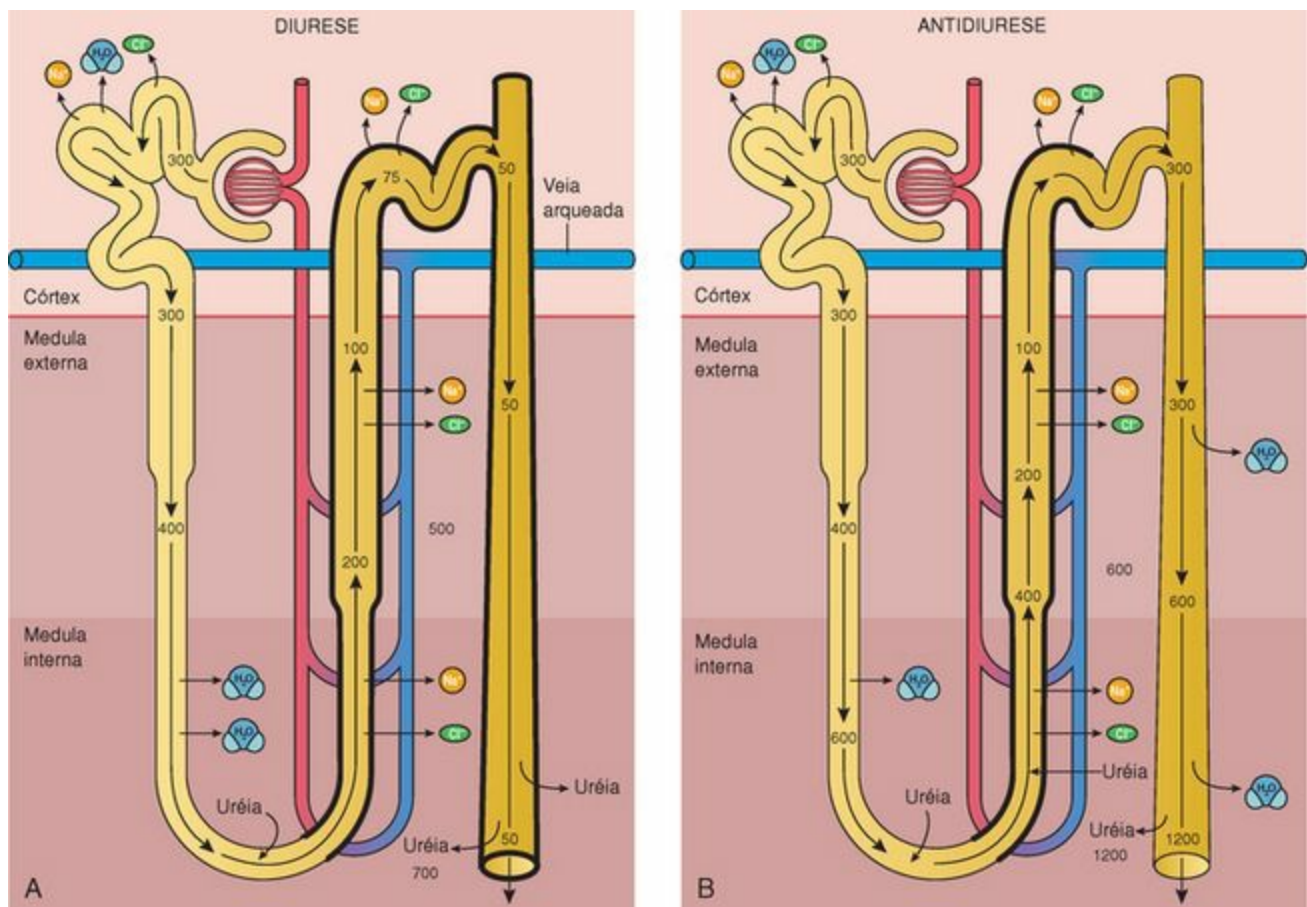


Figura 19-20 Histofisiologia do túbulo urinífero. **A**, Diurese (em ausência do hormônio antidiurético [ADH]). **B**, Antidiurese (em presença do ADH). Os números indicam miliosmoles por

litro. Áreas delineadas por uma *linha espessa* indicam que o túbulo é impermeável à água. Na presença do ADH, o túbulo coletor passa a ser permeável à água e a concentração do interstício da medula interna aumenta. Os vasos retos estão simplificados neste esquema porque abrangem todo o túbulo urinífero (Fig. 19-1).

O segmento espesso ascendente da alça de Henle é totalmente impermeável à água; entretanto, uma **bomba de cloreto** retira ativamente íons cloreto do lúmen dos túbulos e estes íons vão para o interstício renal. Os íons sódio acompanham o cloreto passivamente (apesar de ter sido sugerida também a presença de uma bomba de sódio) a fim de preservar a neutralidade elétrica. Conforme ascende, o ultrafiltrado passa a conter cada vez menos íons; portanto, a quantidade de sais que pode ser transferida para o interstício diminui. Desta maneira, um gradiente de concentração de sais é estabelecido, no qual a osmolaridade intersticial é maior na região mais profunda da medula, diminuindo ao se aproximar do córtex.

Como a medula é altamente povoada com segmentos espessos e delgados (ascendentes e descendentes) da alça de Henle e túbulos coletores, todos intimamente compactados, o gradiente de osmolaridade estabelecido é difundido, afetando igualmente todos os túbulos (Fig. 19-20).

Portanto, lembrando-se do que foi visto anteriormente, podemos recapitular o movimento dos íons e da água, mais uma vez começando com o ultrafiltrado, o qual, como o estudante deve lembrar, é isotônico com o sangue ao deixar a porção reta do túbulo proximal. Conforme o ultrafiltrado desce através do segmento delgado descendente da alça de Henle, ele perde água (*reduzindo o volume e aumentando a osmolaridade*), reagindo ao gradiente osmótico do interstício, de modo que o filtrado intraluminal entra mais ou menos em equilíbrio com o líquido intersticial do tecido conjuntivo circundante. Este fluido de alta osmolaridade agora sobe pelo ramo delgado ascendente da alça de Henle, o qual é quase totalmente impermeável à água, mas não aos sais. Assim, o volume do ultrafiltrado não muda (*i. e.*, o volume do ultrafiltrado, quando este sai do segmento delgado ascendente, é o mesmo de quando ele entrou), mas a osmolaridade do ultrafiltrado dentro do túbulo se ajusta à osmolaridade do interstício.

O fluido que entra no segmento espesso ascendente da alça de Henle passa por uma região que é impermeável à água, mas que possui uma bomba de cloreto, a qual remove os íons cloreto do lúmen, seguidos passivamente (ou talvez também ativamente) por íons sódio. Como a água não pode sair do lúmen, o ultrafiltrado torna-se *hipotônico, mas seu volume permanece constante*, conforme ele ascende em direção ao córtex pelo segmento espesso ascendente. O cloreto e o sódio que foram transferidos do lúmen do ramo espesso ascendente para o tecido conjuntivo são responsáveis pelo estabelecimento de um gradiente de concentração no interstício renal da medula externa.

Monitoramento do Filtrado no Aparelho Justaglomerular

Quando as células da mácula densa detectam uma baixa concentração de sódio no ultrafiltrado, elas induzem as células justaglomerulares a secretarem a enzima renina, que converte o angiotensinogênio em angiotensina I.

As células da mácula densa provavelmente monitoram o volume do filtrado e a concentração de sódio. Se a concentração de sódio está abaixo de um limiar específico, as células da mácula densa fazem duas coisas:

Elas causam a dilatação das arteríolas glomerulares aferentes, aumentando assim o fluxo de sangue para o glomérulo.

Elas induzem as células justaglomerulares a secretarem a enzima renina na circulação.

A enzima renina converte o **angiotensinogênio**, presente normalmente na corrente sangüínea, no decapeptídeo **angiotensina I**, um vasoconstritor moderado. Nos capilares dos pulmões, e também em menor extensão nos capilares renais e de outros órgãos do corpo, a **enzima conversora de angiotensina (ECA)** converte a angiotensina I em **angiotensina II**, um hormônio octapeptídico com numerosos efeitos biológicos ([Tabela 19-2](#)). Sendo um potente vasoconstritor, a angiotensina II reduz o diâmetro luminal dos vasos sangüíneos, contraindo assim as *arteríolas glomerulares eferentes*, subsequëntemente levando ao aumento da pressão no interior do glomérulo. A pressão intraglomerular aumentada, juntamente com o volume de fluxo sangüíneo aumentado, resulta no aumento da taxa da filtração glomerular de um volume maior de sangue. A angiotensina II também induz o córtex da supra-renal a liberar **aldosterona**, um hormônio que age primariamente nas células dos túbulos contorcidos distais, aumentando sua reabsorção de íons sódio e cloreto.

Tabela 19-2 Efeitos da Angiotensina II

Função	Resultado
Atua como um potente vasoconstritor	Aumenta a pressão sangüínea
Facilita a síntese e a secreção de aldosterona	Reabsorção de sódio e cloreto do lúmen do túbulo contorcido distal
Facilita a liberação de ADH	Reabsorção de água do lúmen do túbulo coletor
Aumenta a sede	Aumenta o volume de fluido tecidual
Inibe a secreção de renina	Inibição do <i>feedback</i>
Facilita a secreção de prostaglandinas	Vasodilatação da arteríola glomerular aferente mantendo, assim, a taxa de filtração glomerular

ADH, hormônio antidiurético.

CORRELAÇÕES CLÍNICAS

Uma das causas que contribuem para a **hipertensão arterial crônica** é a presença de níveis elevados de angiotensina II. Acreditava-se que níveis elevados de angiotensina II no sangue eram causados pela liberação excessiva de renina pelas células justaglomerulares do aparelho justaglomerular. Sabe-se hoje que a atividade aumentada da enzima conversora de angiotensina, e não a liberação renal de renina, está diretamente relacionada à elevação da concentração de angiotensina II.

Perda de Água e Uréia pelo Filtrado nos Túbulos Coletores

O hormônio antidiurético (ou vasopressina) causa a conservação de água e a excreção de uma urina concentrada.

O filtrado que deixa o túbulo contorcido distal e entra no túbulo coletor é hipotônico. Conforme o túbulo coletor passa pela medula para alcançar à área crivosa, ele também é submetido aos mesmos gradientes osmóticos que os segmentos ascendentes e descendentes da alça de Henle. Na ausência do **hormônio antidiurético (ADH)**, as células do túbulo coletor e, em menor extensão, as do túbulo contorcido distal, são totalmente impermeáveis à água (Fig. 19-20). Por isso o filtrado, ou urina, não é modificado no túbulo coletor e a urina permanece diluída (hipotônica).

Entretanto, sob a influência do ADH, as células do túbulo coletor (e, em outros animais que não os seres humanos e macacos, as células dos túbulos contorcidos distais) se tornam livremente permeáveis à água e à uréia. Conforme desce no túbulo coletor pela medula renal, o filtrado é submetido aos gradientes de pressão osmótica estabelecidos pelas alças de Henle e pelos vasos retos, ambos em formato de grampo de cabelo, e assim a água deixa os lumens dos túbulos coletores e entra no interstício. Portanto, em presença de ADH, a urina torna-se concentrada e hipertônica.

Além disso, a concentração de uréia torna-se extremamente alta no lúmen do túbulo coletor e, na presença do ADH, ela entra passivamente no interstício da medula interna. Assim, grande parte do gradiente de concentração do interstício renal na medula interna é devida à presença de uréia, e não ao sódio e cloreto.

Acredita-se que a ação do ADH seja dependente dos receptores V_2 localizados na membrana plasmática basolateral das células principais dos túbulos coletores. Uma vez que o ADH se liga a um receptor V_2 , ocorre o seguinte:

Proteínas Gs são ativadas.

A enzima adenilato ciclase gera o monofosfato cíclico de adenosina (AMP cíclico, ou AMPc).

Canais de aquaporina-2 (AQP 2) são inseridos na membrana plasmática luminal (Tabela 19-3).

A água, oriunda do lúmen do túbulo coletor, entra na célula.

A água sai da célula através de canais de aquaporina-3 (AQP 3) e aquaporina-4 (AQP 4) (que estão sempre presentes na membrana plasmática basolateral das células) para entrar no interstício renal.

Tabela 19-3 Estrutura e Função do Túbulo Urinífero

Região do Tubulo Urinífero	Principais Funções	Comentários
Corpúsculo renal: Epitélio simples pavimentoso, lâminas basais fundidas, podócitos	Filtração	Barreira de filtração: célula endotelial, lâminas basais fundidas, fendas de filtração
	Reabsorção de 67% a 80% da água, sódio e	

<i>Túbulo proximal:</i> Epitélio simples cúbico	cloreto (reduzindo o volume do ultrafiltrado); reabsorção de 100% das proteínas, aminoácidos glicose e bicarbonato	Bomba de sódio na membrana basolateral; o ultrafiltrado é isotônico em relação ao sangue
<i>Segmento delgado descendente da alça de Henle:</i> Epitélio simples pavimentoso	Totalmente permeável à água e aos sais (reduzindo o volume do ultrafiltrado)	O ultrafiltrado é hipertônico em relação ao sangue; a uréia entra no lúmen tubular
<i>Segmento delgado ascendente da alça de Henle:</i> Epitélio simples pavimentoso	Impermeável à água, permeável aos sais; o sódio e o cloreto deixam o túbulo em direção ao interstício renal	O ultrafiltrado é hipertônico em relação ao sangue; a uréia deixa o interstício renal e entra no lúmen tubular
<i>Segmento espesso ascendente da alça de Henle:</i> Epitélio simples cúbico	Impermeável à água; o cloreto e o sódio deixam o túbulo em direção ao interstício renal	O ultrafiltrado se torna hipotônico em relação ao sangue; a bomba de cloreto na membrana basolateral da célula é responsável pelo estabelecimento do gradiente osmótico no interstício da medula externa
<i>Mácula densa:</i> Epitélio simples cilíndrico	Monitora o nível de sódio e o volume do ultrafiltrado no lúmen do túbulo distal	Está em contato e se comunica com as células justaglomerulares
<i>Células justaglomerulares:</i> Células musculares lisas modificadas	Sintetizam e secretam renina no sangue	A renina inicia a reação para a formação final de angiotensina II (Tabela 19-2)
<i>Túbulo contorcido distal:</i> Epitélio simples cúbico	Responde à aldosterona através da reabsorção de sódio e cloreto a partir do lúmen	O ultrafiltrado torna-se mais hipotônico (na presença de aldosterona); bomba de sódio na membrana basolateral; o potássio é secretado para dentro do lúmen
<i>Túbulo coletor:</i> Epitélio simples cúbico	Em presença de ADH, a água e a uréia deixam o lúmen e vão para o interstício	A urina torna-se hipertônica em presença de ADH; a uréia no interstício é responsável pelo gradiente de concentração no interstício da medula interna

ADH, hormônio antidiurético.

CORRELAÇÕES CLÍNICAS

O **diabetes insipidus nefrogênico congênito** é uma doença ligada ao cromossomo X encontrada clinicamente apenas em crianças do sexo masculino, apesar de também possuir certo grau de penetrância clínica em crianças do sexo feminino. Esta doença, nos meninos afetados, se manifesta através da produção de um grande volume de urina diluída devido à malformação do receptor *V2*. Sintomas adicionais incluem febre, vômitos, hipernatremia e desidratação extrema. Apesar de o nível sangüíneo de ADH ser normal ou apenas um pouco elevado, o receptor de ADH aberrante é incapaz de ativar as proteínas Gs e, conseqüentemente, as aquaporinas não são inseridas na membrana plasmática luminal dos túbulos coletores, resultando na incapacidade de concentrar a urina.

Vasos Retos e o Sistema Contracorrente de Trocas

O diâmetro do lúmen do segmento arterial dos vasos retos é menor do que o do segmento venoso; ambos os segmentos são livremente permeáveis aos eletrólitos e à água.

Os vasos retos auxiliam a manter o gradiente osmótico na medula, pois tanto o segmento arterial quanto o venoso são livremente permeáveis à água e aos sais (Fig. 19-21). Além disso, como apontado anteriormente, o diâmetro do lúmen do segmento arterial é menor do que o do segmento venoso. Assim, conforme desce pelo segmento arterial, o sangue perde água e ganha sais, e ao retornar pelo segmento venoso, ele perde sais e ganha água, atuando, desta maneira, como um sistema contracorrente de trocas.

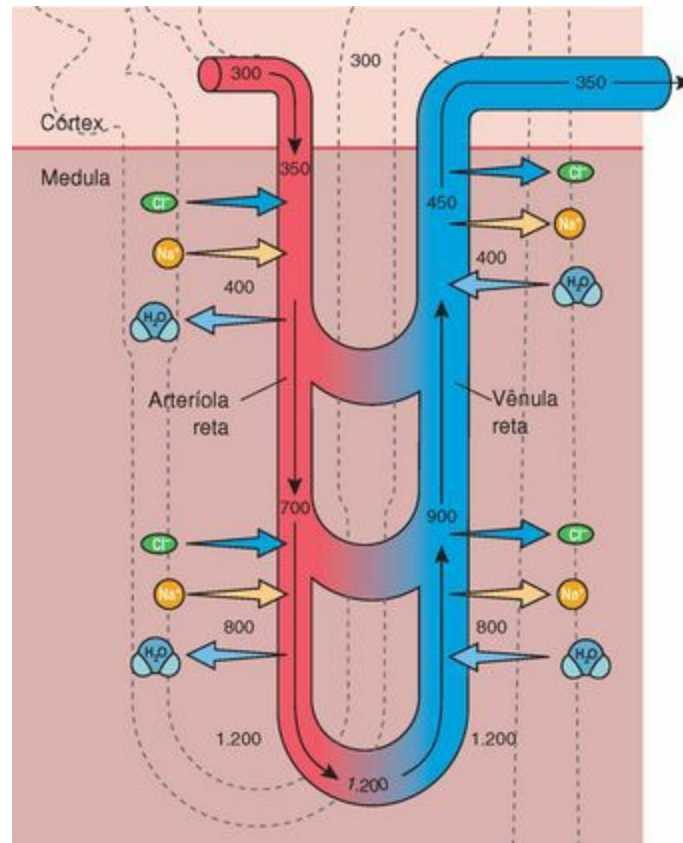


Figura 19-21 Histofisiologia dos vasos retos. Os números representam miliosmoles por litro. O diâmetro da arteríola reta é menor do que o da vênula reta.

Este mecanismo assegura que o sistema de gradiente osmótico permaneça sem perturbações, porque a osmolaridade do sangue nos vasos está relativamente equilibrada com a do interstício. Entretanto, o volume de sais e fluido trazidos pelo segmento arterial é menor do que o retirado pelo segmento venoso. Este sistema de trocas leva à reabsorção de sal e água (devolvidos para o corpo) por causa do gradiente de concentração na medula renal.

A estrutura e a função das várias regiões do túbulo urinífero são mostradas na Tabela 19-3.

VIAS EXCRETORAS

As vias excretoras do sistema urinário são constituídas pelos cálices menores e maiores, pela pelve renal, pelo ureter, pela bexiga urinária única e pela uretra única.

Cálices

Cada cálice menor recebe urina da papila renal de uma pirâmide renal; até quatro cálices menores podem lançar sua urina em um cálice maior.

A papila renal de cada pirâmide renal se encaixa em um **cálice menor**, uma câmara afunilada na área crivosa que recebe a urina proveniente dos ductos de Bellini (Fig. 19-1). A porção do ápice da pirâmide que se projeta no cálice menor está revestida por um **epitélio de transição**, que atua como uma barreira, separando a urina do tecido conjuntivo intersticial adjacente. Abaixo da lâmina própria há uma delgada camada muscular composta inteiramente de músculo liso. Esta camada muscular impulsiona a urina para um **cálice maior**, que representa uma entre três ou quatro câmaras afuniladas maiores. Cada cálice maior coleta a urina oriunda de dois a quatro cálices menores. Os cálices maiores têm estrutura semelhante à dos cálices menores, assim como à da região proximal expandida dos ureteres, a **pelve renal**. As paredes das vias excretoras se tornam cada vez mais espessas a partir dos cálices menores em direção à bexiga urinária.

Tabela 19-4 Tipos de Aquaporinas e sua Localização no Túbulo Urinífero

Aquaporina	Localização	Função
Aquaporina-1 (AQP 1)	Túbulo proximal e segmento delgado descendente da alça de Henle	Estes segmentos são sempre permeáveis à água
Aquaporina-2 (AQP 2)	Na presença de ADH, está presente na superfície luminal das células principais dos túbulos coletores	Na presença de ADH, os canais de AQP 2 são inseridos na membrana luminal das células principais, permitindo que a água possa atravessar a célula e entrar no interstício renal
	Na ausência de ADH, é armazenada em vesículas localizadas na região apical das células principais dos túbulos coletores	
Aquaporina-3 e aquaporina-4 (AQP 3 e AQP 4)	Sempre presentes na membrana basolateral das células principais dos túbulos coletores	As membranas basolaterais das células principais dos túbulos coletores são sempre permeáveis à água

Ureter

Os ureteres conduzem a urina dos rins para a bexiga urinária.

Cada ureter possui cerca de 3 a 4 mm de diâmetro, aproximadamente 25 a 30 cm de comprimento, e perfura a base da bexiga urinária. Os ureteres são tubos ocos constituídos das seguintes camadas:

Uma mucosa, que reveste o lúmen

Uma túnica muscular

Uma camada fibrosa de tecido conjuntivo (adventícia)

A **mucosa** do ureter apresenta várias pregas, as quais se projetam em direção ao lúmen quando o ureter está vazio, mas estão ausentes quando o ureter é distendido. O **epitélio de transição**, que aparenta ter de três a cinco camadas de células em espessura, recobre uma camada de tecido conjuntivo frouxo fibroelástico, que constitui a **lâmina própria**. Como sempre, o epitélio está separado da lâmina própria por uma lâmina basal.

A **túnica muscular** do ureter é composta de duas camadas de células musculares lisas predominantemente inseparáveis. A disposição destas camadas é oposta à encontrada no trato digestivo, pois a camada externa é circular, enquanto a camada interna é longitudinal. Esta disposição ocorre nos dois terços proximais do ureter, mas no terço inferior próximo à bexiga urinária, uma terceira camada muscular, cujas fibras estão orientadas longitudinalmente, é acrescentada sobre superfície da túnica muscular preexistente. Portanto, no terço inferior do ureter, a orientação das fibras musculares é **longitudinal externa, circular média, e longitudinal interna**. Entretanto, deve ser notado que, assim como no trato digestivo, estas camadas musculares estão dispostas numa configuração helicoidal, na qual a extensão das hélices varia de curta a longa, dando assim a aparência de orientação circular ou longitudinal.

A **túnica adventícia (túnica fibrosa externa)** do ureter não possui nenhuma característica distintiva. Nas suas porções proximal e distal ela se funde com a cápsula do rim e com o tecido conjuntivo da parede da bexiga, respectivamente. Ao contrário do esperado, a urina não desce o ureter devido à força gravitacional; em vez disso, a contração muscular da parede do ureter cria ondas semelhantes ao peristaltismo que transportam a urina para a bexiga urinária. Conforme os ureteres perfuram a face posterior da base da bexiga, uma prega da mucosa semelhante a uma valva cobre cada um dos orifícios do ureter, impedindo o refluxo da urina da bexiga para os ureteres.

Bexiga Urinária

A bexiga urinária armazena a urina até que esteja pronta para ser esvaziada.

A bexiga urinária é essencialmente um órgão de armazenamento de urina até que a pressão se torne suficientemente alta para induzir o impulso da micção. O epitélio de sua mucosa também atua como uma barreira osmótica entre a urina e a lâmina própria (Fig. 19-22 e Fig. 19-23). A mucosa da bexiga apresenta numerosas pregas, que desaparecem quando a bexiga fica distendida com urina. Durante a distensão, as **células em raquete** (grandes células de citoplasma apical arredondado e em formato de cúpula) do epitélio de transição se estendem e mudam sua morfologia, tornando-se achatadas.

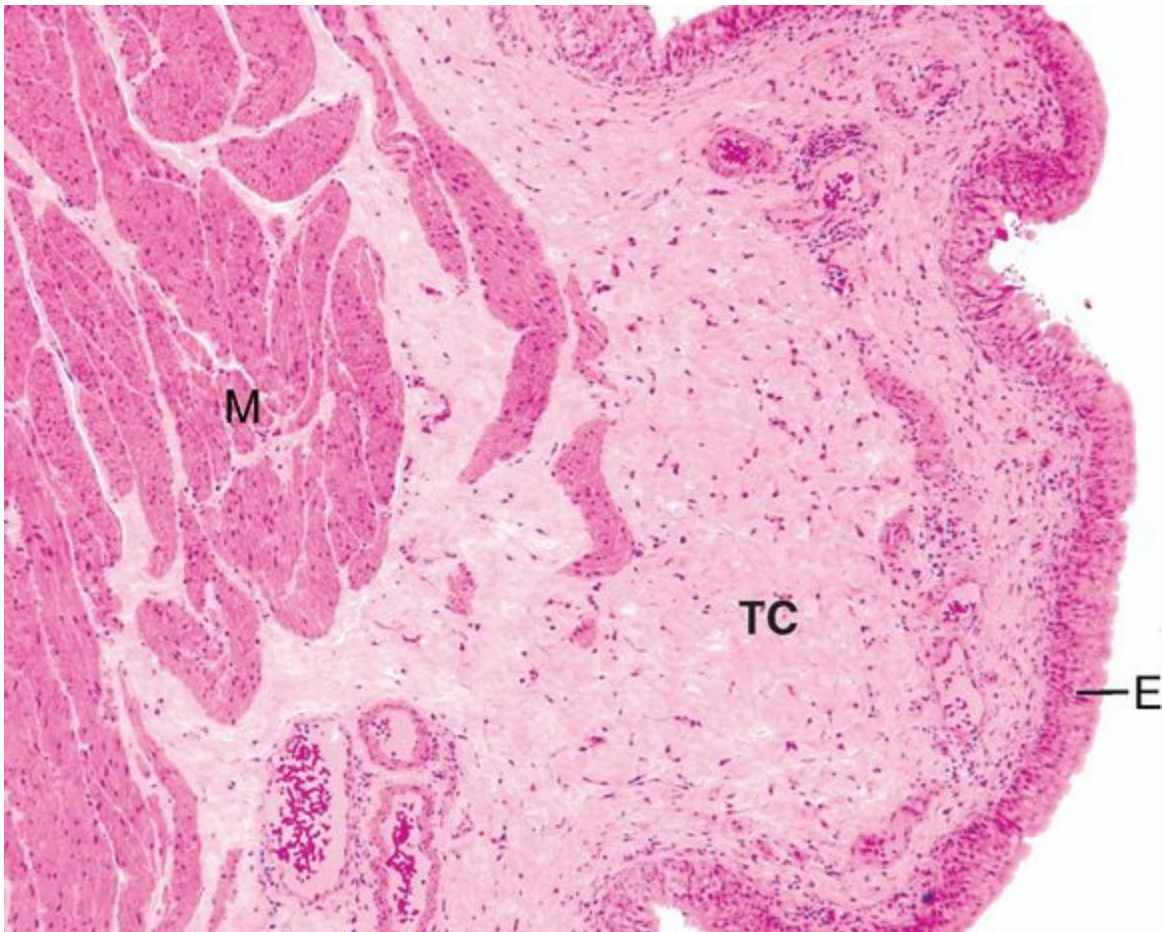


Figura 19-22 Fotomicrografia em pequeno aumento da bexiga urinária de macaco (58×). Observe o epitélio (E), o tecido conjuntivo subepitelial (TC) e a túnica muscular (M) da bexiga.

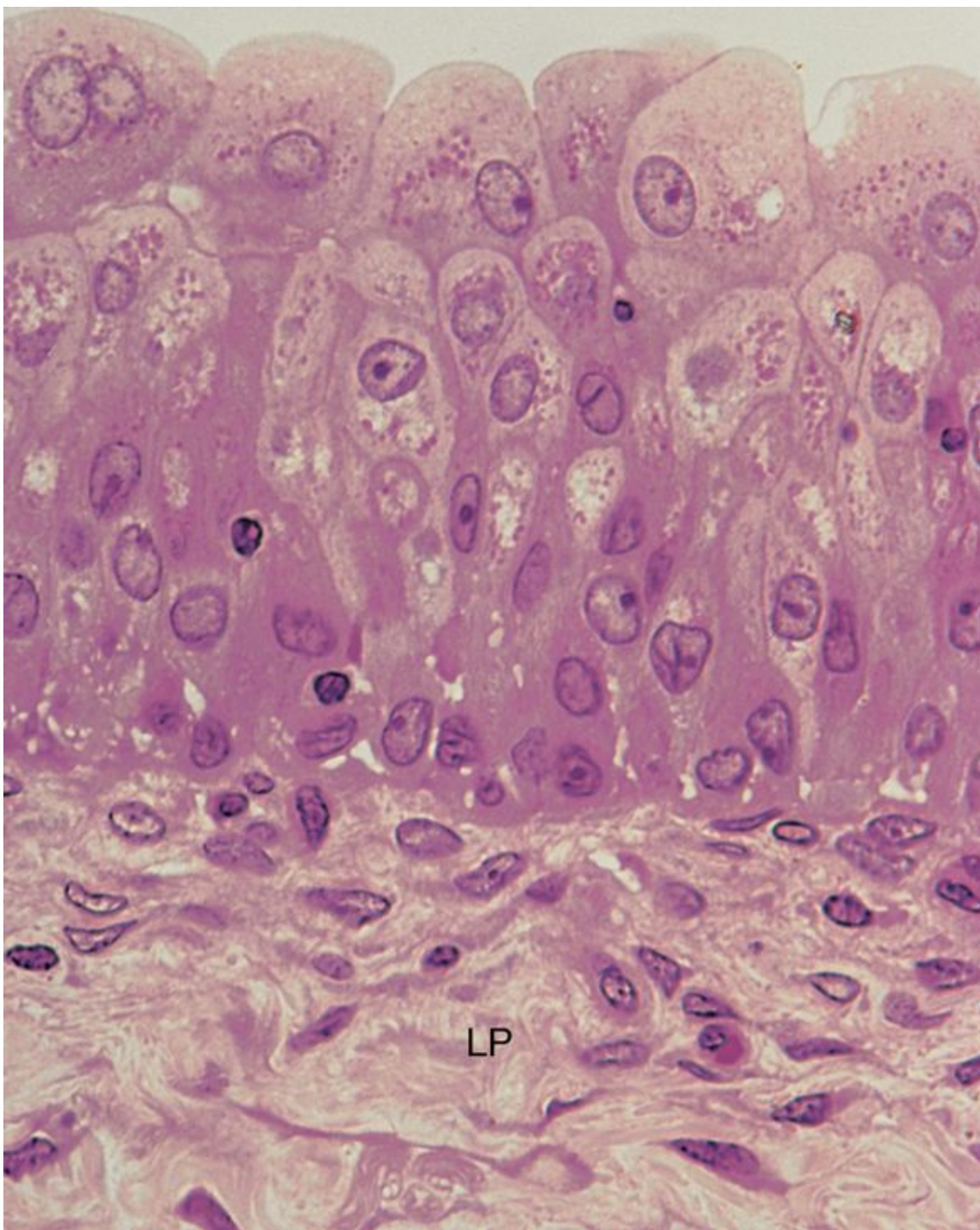


Figura 19-23 Fotomicrografia do epitélio de transição da bexiga de macaco (540×). Observe as grandes células em raquete, em formato de cúpula, que se projetam em direção ao lúmen. LP, lâmina própria.

A acomodação do formato dessas células é realizada devido a uma característica exclusiva da membrana plasmática apical das células em raquete do **epitélio de transição**, a qual é composta de um mosaico de regiões especializadas, rígidas e espessadas, caracterizadas como **placas**, espaçadas por áreas de membrana plasmática normal, as **regiões interplacas**. Quando a bexiga está vazia, as regiões de placas ficam dobradas para o interior do citoplasma apical das células em raquete, formando vesículas de contornos angulares irregulares, as quais desaparecem quando a célula é distendida. Estas regiões de placas rígidas, ancoradas a filamentos intracitoplasmáticos, se

assemelham a junções comunicantes, mas esta semelhança é apenas superficial.

Estas placas parecem ser impermeáveis à água e aos sais; assim, estas células atuam como uma barreira osmótica entre a urina e a lâmina própria subjacente. As células superficiais do epitélio de transição são unidas por desmossomos e, possivelmente, por junções de oclusão, as quais também ajudam no estabelecimento da barreira osmótica impedindo a passagem de fluido entre as células.

A região triangular da bexiga, cujos ápices são os orifícios dos dois ureteres e da uretra, é conhecida como **trígono vesical**. A mucosa do trígono é sempre lisa e nunca forma dobras. A origem embrionária do trígono difere do resto da bexiga.

A lâmina própria da bexiga pode ser subdividida em duas camadas: uma mais *superficial*, de tecido conjuntivo frouxo, composto de uma mistura de fibras colágenas e elásticas, e uma camada mais *profunda*, de tecido conjuntivo denso não modelado. A lâmina própria não contém glândulas, exceto na região que circunda o orifício da uretra, na qual podem ser encontradas **glândulas mucosas**³. **Geralmente estas glândulas estendem-se apenas até a camada superficial da lâmina própria. Elas secretam um fluido claro e viscoso que, aparentemente, lubrifica o orifício da uretra.**

A túnica muscular da bexiga urinária é composta de três camadas entrelaçadas de músculo liso, as quais podem ser separadas apenas na região do colo da bexiga. Aqui, elas estão organizadas em uma delgada camada longitudinal interna, uma espessa camada circular média, e uma delgada camada longitudinal externa. A camada circular média forma o **músculo esfíncter interno** ao redor do orifício interno da uretra.

A adventícia da bexiga é composta de um tecido conjuntivo frouxo, eventualmente mais ou menos fibroso, contendo uma quantidade generosa de fibras elásticas. Algumas regiões da adventícia estão cobertas por mesotélio, constituindo uma serosa, uma reflexão do peritônio sobre a parede da bexiga, enquanto outras regiões podem estar envolvidas por gordura.

Uretra

A uretra transporta a urina da bexiga urinária para fora do corpo.

A bexiga urinária é drenada por uma estrutura tubular única, a uretra, a qual se comunica com o meio externo, permitindo a eliminação da urina produzida pelo corpo. Ao cruzar o períneo, fibras musculares estriadas esqueléticas formam o **músculo esfíncter externo**, envolvendo a uretra. Este músculo permite o controle voluntário da micção. A uretra do homem é maior do que a da mulher e possui uma função dupla, pois atua como via de eliminação da urina e do sêmen.

CORRELAÇÕES CLÍNICAS

A perda do controle voluntário do **músculo esfíncter externo** da uretra causa **incontinência urinária**, uma condição que afeta principalmente as mulheres idosas.

Uretra Feminina

A uretra feminina possui cerca de 4 a 5 cm de comprimento e 5 a 6 mm de diâmetro. Ela se estende da bexiga urinária até o orifício externo da uretra logo acima e anteriormente à abertura da vagina. Normalmente seu lúmen se encontra colabado, exceto durante a micção. Próximo à bexiga ela é revestida por um **epitélio de transição**, e ao longo de seu comprimento restante por um **epitélio estratificado pavimentoso não-queratinizado**. Intercaladas em meio ao epitélio há porções de epitélio pseudoestratificado cilíndrico. A mucosa está disposta em pregas alongadas por causa da organização da **lâmina própria** fibroelástica. Ao longo de toda a extensão da uretra há numerosas glândulas claras secretoras de muco, as **glândulas de Littré**.

Uma delgada camada de vasos de paredes delgadas, semelhante a um tecido erétil, envolve a mucosa, assemelhando-se ao corpo esponjoso da uretra masculina. A camada muscular da uretra é contínua com a da bexiga, mas é constituída apenas por duas camadas de músculo liso, uma longitudinal interna e uma circular externa. Ao perfurar o períneo (diafragma urogenital), um esfíncter de músculo esquelético envolve a uretra, permitindo o controle voluntário da micção.

Uretra Masculina

A uretra masculina possui de 15 a 20 cm de comprimento, e suas três regiões são nomeadas de acordo com as estruturas pelas quais ela passa:

A **uretra prostática**, com 3 a 4 cm de comprimento, encontra-se inteiramente dentro da próstata. Ela é revestida por um epitélio de transição e nela se abrem muitos ductos pequenos da próstata, o utrículo prostático (um homólogo rudimentar do útero) e o par de ductos ejaculadores.

A **uretra membranosa** possui apenas de 1 a 2 cm de comprimento. Este segmento recebe esse nome porque ele passa pela membrana perineal (diafragma urogenital). Ela é revestida por epitélio estratificado cilíndrico intercalado por porções de epitélio pseudo-estratificado cilíndrico.

A **uretra esponjosa (uretra peniana)**, a porção mais longa da uretra (15 cm de comprimento), passa por toda a extensão do pênis, terminando na ponta da glândula peniana como o orifício externo da uretra. Este segmento recebe esse nome por estar localizado no corpo esponjoso. Ele é revestido por epitélio estratificado cilíndrico intercalado por áreas de epitélio pseudo-estratificado cilíndrico e epitélio estratificado pavimentoso não-queratinizado. A porção terminal dilatada da uretra na glândula do pênis (a **fossa navicular**) é revestida por epitélio estratificado pavimentoso não-queratinizado.

A **lâmina própria** de todas as três regiões é composta de tecido conjuntivo frouxo fibroelástico altamente vascularizado. Ela contém numerosas **glândulas de Littre**, cuja secreção mucosa lubrifica o epitélio que reveste a uretra.

- ¹ N. do R. C.: Os segmentos delgados da alça de Henle também são conhecidos como túbulos intermediários.
- ² N. do R. C.: Embora o autor chame os vasos do conjunto conhecido por vasos retos da medula renal (*vasa recta*) como arteríolas e vênulas, eles têm uma típica estrutura de capilares, existindo, de fato, uma sutil diferença entre os ramos arteriais e venosos com relação à espessura de seu endotélio. A terminologia usada (arteríolas retas e vênulas retas) evoca a função e a conseqüente disposição do trajeto destes vasos na medula renal.
- ³ N. do R. C.: Tais glândulas são, de fato, as glândulas periuretrais, ou glândulas de Skene, que circundam a uretra feminina e seriam equivalentes à próstata masculina. A bexiga não apresenta tais estruturas em sua mucosa.

Sistema Reprodutor Feminino

O sistema reprodutor feminino é constituído pelos órgãos reprodutores internos (dois ovários, dois ovidutos, o útero e a vagina; Fig. 20-1), e pela genitália externa (o clitóris, os grandes lábios e os pequenos lábios). Embora as glândulas mamárias não sejam consideradas parte do sistema reprodutor feminino, sua fisiologia e função estão tão intimamente associadas com o sistema reprodutor que elas são discutidas neste capítulo.

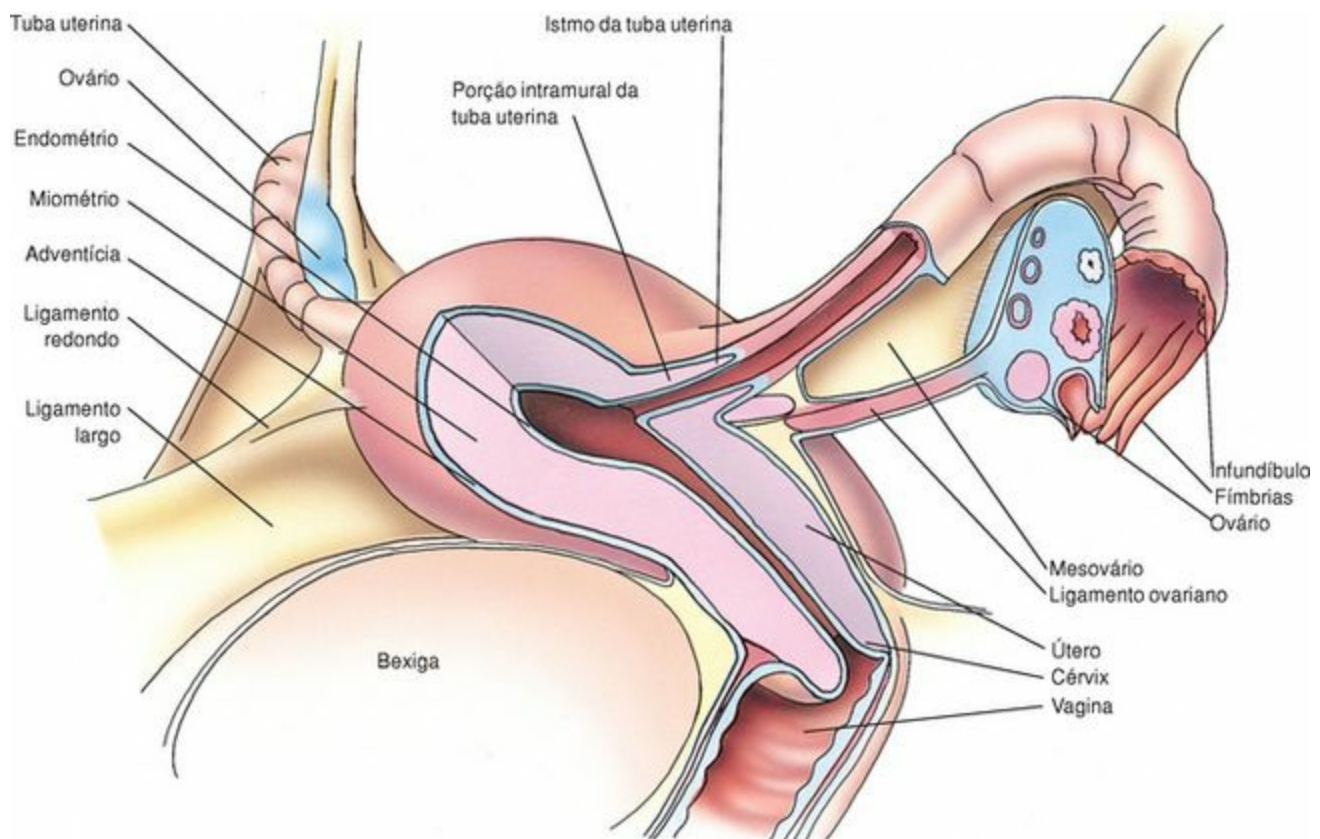


Figura 20-1 Sistema reprodutor feminino. O ovário está seccionado para mostrar os folículos em desenvolvimento. O útero e a tuba uterina estão ambos abertos para mostrar seus respectivos lumens.

Os órgãos reprodutores encontram-se incompletamente desenvolvidos e permanecem em estado de repouso até que os **hormônios gonadotróficos**, secretados pela glândula hipófise, sinalizem o início da puberdade. Depois disso, muitas mudanças ocorrem em todo o sistema reprodutor, incluindo uma diferenciação subsequente dos órgãos reprodutores, culminando na **menarca**, o primeiro fluxo menstrual, que ocorre entre 9 a 15 anos de idade, com uma média de idade de 12,7

anos. Após o primeiro fluxo menstrual, o ciclo menstrual, que envolve muitas mudanças hormonais, histológicas e psicológicas, se repete aproximadamente a cada mês (28 dias) durante todos os anos reprodutivos, a menos que ele seja interrompido pela gravidez. À medida que uma mulher se aproxima do final da sua idade reprodutiva, seus ciclos menstruais tornam-se menos regulares, conforme sinais hormonais e neurológicos começam a se alterar, o que dá início à **menopausa**. Finalmente, os ciclos menstruais cessam; após a menopausa, ocorre uma involução limitada dos órgãos reprodutores. Assim, o sistema reprodutor feminino é controlado por complexas orquestrações de fatores hormonais, neurológicos e psicológicos.

OVÁRIOS

Os ovários, cobertos pelo epitélio germinativo, são indistintamente divididos em córtex e medula.

Os dois ovários, localizados dentro da pelve, possuem um formato de amêndoa com 3 cm de comprimento, 1,5 a 2 cm de largura e 1 cm de espessura, cada um pesando aproximadamente 14 g. Os ovários estão presos ao **ligamento largo do útero** através do **mesovário**, uma prega especial do peritônio que veicula vasos sanguíneos aos ovários ([Fig. 20-1](#)).

O epitélio superficial que recobre os ovários, denominado **epitélio germinativo**, é uma modificação do mesotélio do peritônio. Este epitélio cubóide baixo, derivado do **epitélio mesotelial** que recobre os ovários em desenvolvimento, era considerado originalmente como o responsável pela origem das células germinativas; embora hoje em dia se saiba que isso não é verdade, o nome persiste. Logo abaixo deste epitélio encontra-se a **túnica albugínea**, uma cápsula de tecido conjuntivo denso não modelado, pouco vascularizada, cujas fibras colágenas estão orientadas mais ou menos paralelas à superfície do ovário. Cada ovário é subdividido em um **córtex**, altamente celularizado, e uma **medula**, constituída principalmente por tecido conjuntivo frouxo altamente vascularizado. Os vasos sanguíneos da medula são derivados das artérias ovarianas. Porém, histologicamente, a divisão entre o córtex e a medula é pouco nítida.

Córtex Ovariano

O córtex ovariano é constituído por um estroma de tecido conjuntivo que contém os folículos ovarianos em vários estágios de desenvolvimento.

O córtex ovariano é constituído por um arcabouço de tecido conjuntivo, o **estroma** (também conhecido como **compartimento intersticial**), que contém **células do estroma** semelhantes a fibroblastos (também conhecidas como **células intersticiais**) bem como **folículos ovarianos** em vários estágios de desenvolvimento (Fig. 20-2A).

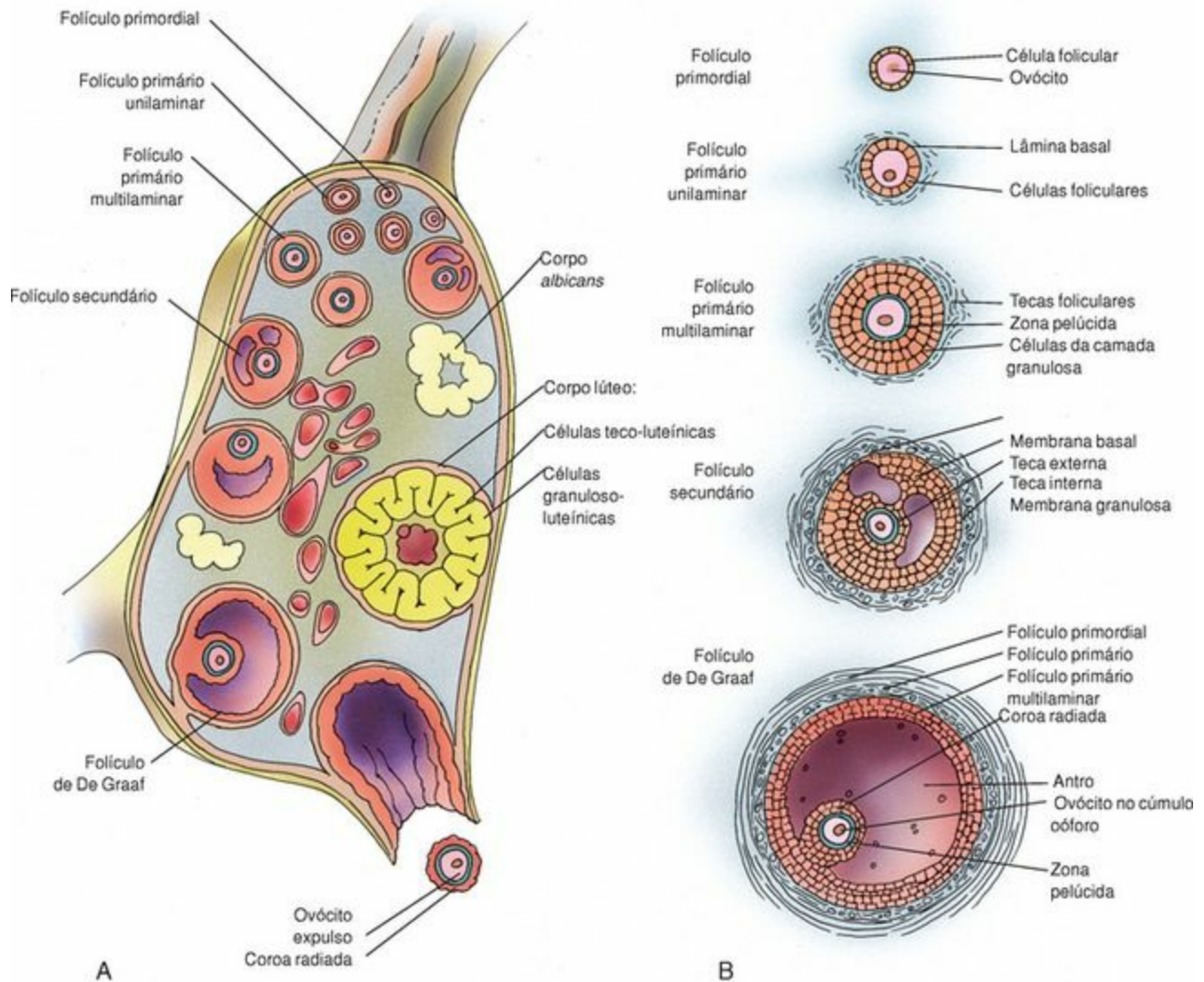


Figura 20-2 Estrutura do ovário (A) e desenvolvimento dos folículos (B). Observe o corpo lúteo e o *corpo albicans*. Todos os estágios do desenvolvimento folicular, do estágio de folículo primordial até o estágio de folículo de De Graaf, estão representados.

As células germinativas primordiais, denominadas **ovogônias**, desenvolvem-se no endoderma do saco vitelino logo após o primeiro mês de gestação. Elas sofrem várias divisões mitóticas e, durante a 6ª semana após a fertilização, migram para as cristas gonadais para povoar o córtex dos ovários em desenvolvimento. Nas cristas, elas continuam a sofrer divisões mitóticas até próximo ao

final do 5º mês fetal. Neste período, cada ovário contém cerca de 5 milhões a 7 milhões de ovogônias. Cerca de 1 milhão de ovogônias tornam-se envolvidas por células foliculares e sobrevivem até a época do nascimento. As ovogônias restantes não formam folículos. Em vez disso, elas sofrem **atresia**, ou seja, degeneram e morrem.

As ovogônias que sobrevivem entram na **fase de prófase da meiose I** e são chamadas de **ovócitos primários** (Fig. 20-3). A meiose então é interrompida na fase de diplóteno por fatores parácrinos, como a **substância inibidora da meiose**, produzida pelas células foliculares. Os ovócitos primários permanecem nesta fase até pouco antes da ovulação, quando eles são estimulados pela **substância indutora da meiose**, e em resposta a uma elevação do **hormônio luteinizante (LH)**, a completar sua primeira divisão meiótica, formando o ovócito secundário e o primeiro corpúsculo polar.

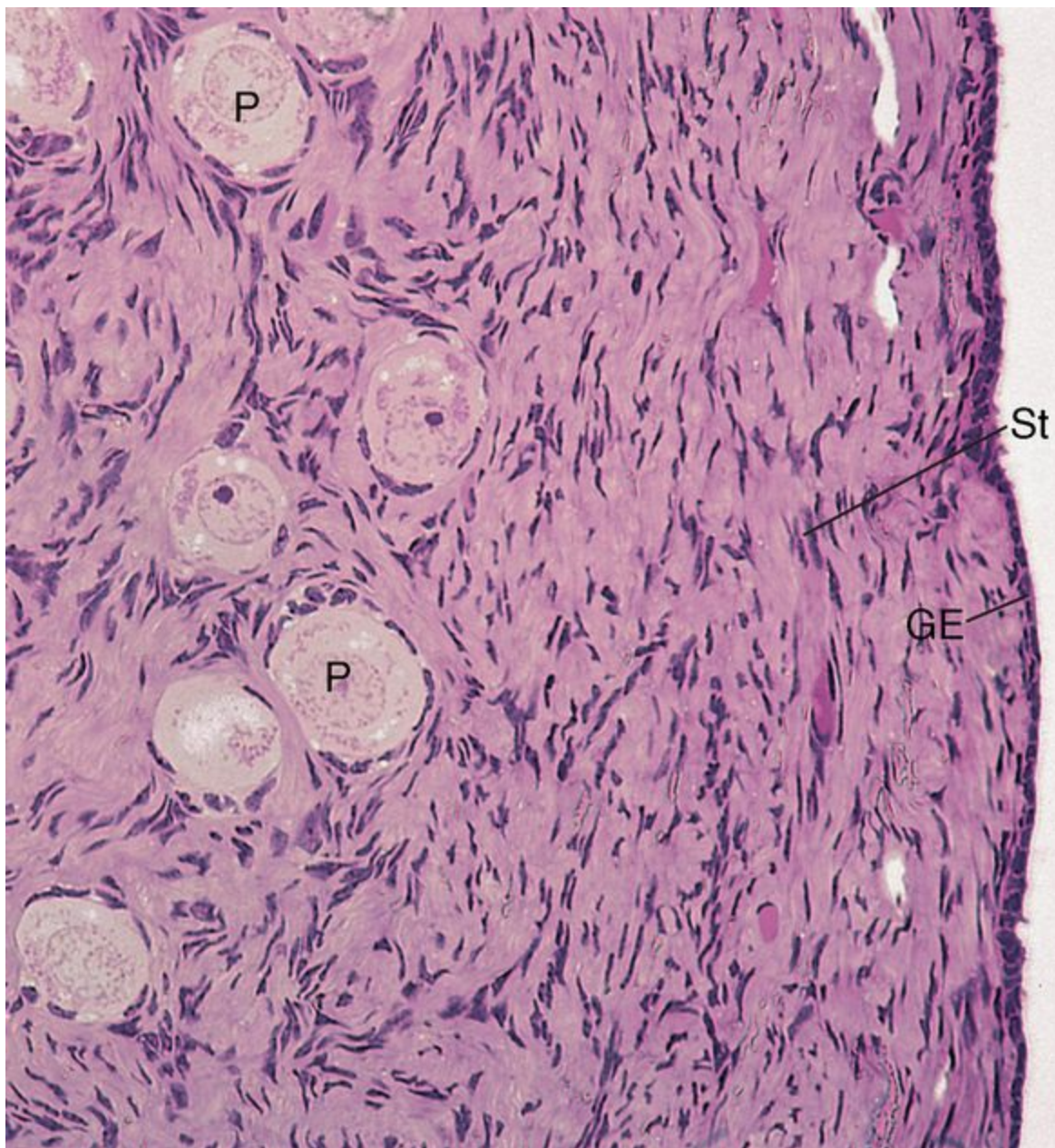


Figura 20-3 Fotomicrografia do córtex ovariano mostrando principalmente folículos primordiais (P), que são formados por ovócitos primários envolvidos por células foliculares achatadas (270×). O epitélio germinativo (GE) e o estroma ovariano (St) do córtex também estão

evidentes nesta fotomicrografia.

Do milhão de ovogônias que sobrevivem formando folículos primordiais, cerca de 600.000 tornam-se atresícas durante a primeira década de vida, e na menarca, uma mulher jovem possui apenas cerca de 300.000 a 400.000 folículos. Geralmente, a ovulação ocorrerá a cada 28 dias durante os próximos 30 a 40 anos, com um ovócito sendo liberado a cada mês, contabilizando um total de cerca de 450 ovócitos liberados durante o período reprodutivo. Os folículos restantes degeneram e morrem durante este mesmo período de tempo.

Desenvolvimento do Fenótipo Sexual durante a Embriogênese

O desenvolvimento natural do fenótipo sexual é feminino.

Durante a fase inicial da embriogênese, tanto na ausência de testosterona como na de hormônio antimülleriano, o desenvolvimento natural do fenótipo é feminino. A ausência de testosterona não permite o desenvolvimento dos ductos de Wolff, os precursores do trato genital masculino, e a ausência do hormônio antimülleriano permitem o desenvolvimento dos ductos de Müller, os precursores do trato genital feminino.

O Córtex Ovariano e o Início da Puberdade

A liberação pulsátil do hormônio liberador de gonadotrofinas é a principal responsável pelo início da puberdade.

Antes do início da puberdade, todos os folículos do córtex ovariano estão no estágio de **folículo primordial**. O **hormônio liberador do hormônio luteinizante (LHRH)**, um decapeptídeo também denominado de **hormônio liberador de gonadotrofinas (GnRH)**, produzido pelos neurônios neurosecretores do núcleo arqueado e da área pré-óptica do hipotálamo, desempenha a função principal no processo que dá início à puberdade. É interessante que a liberação de LHRH é pulsátil, ocorrendo aproximadamente a cada 90 minutos, e que sua meia-vida na corrente sanguínea é de somente cerca de 2 a 4 minutos. Esta liberação pulsátil de LHRH é um pré-requisito não somente para o início da menarca, mas também para a manutenção dos ciclos ovarianos e menstruais normais durante toda a vida reprodutiva da mulher.

A liberação pulsátil de LHRH resulta em uma liberação pulsátil similar de gonadotrofinas (**hormônio folículo-estimulante [FSH]** e **LH**) pelas células basófilas *da pars distalis* da adeno-hipófise, que culmina com o início do desenvolvimento folicular e do ciclo ovulatório. O ciclo ovulatório, o desenvolvimento folicular e as inter-relações hormonais são descritos a seguir.

Folículos Ovarianos

Os folículos ovarianos passam através de quatro estágios de desenvolvimento: primordial, primário, secundário e de De Graaf.

Os folículos ovarianos estão envolvidos pelo estroma e são constituídos por um **ovócito primário** e por **células foliculares** associadas a ele, dispostas em um arranjo de uma única camada esférica, ou várias camadas concêntricas, em torno do ovócito primário. As células foliculares, semelhantes ao epitélio germinativo, são derivadas do **epitélio mesotelial** e, possivelmente, também de uma segunda fonte, os cordões sexuais primitivos do **mesonefro**, um precursor do metanefro, a estrutura que se desenvolve no rim definitivo.

Existem dois estágios do desenvolvimento folicular, baseados no crescimento do folículo; os estágios também são classificados pelo desenvolvimento do ovócito e das células foliculares ([Tabela 20-1](#); [Fig. 20-2B](#)):

Folículos *primordiais* (que ainda não se encontram em crescimento)

Folículos em crescimento

- Folículos *primários* unilaminares e multilaminares
- Folículos *secundários* (ou antrais)
- Folículos de *De Graaf* (maduros)

Tabela 20-1 Estágios do Desenvolvimento dos Folículos Ovarianos

Estágio	Dependência de FSH	Ovócito	Zona Pelúcida	Células Foliculares ou da Camada Granulosa	Líquido Folicular	Teca Interna	Teca Externa
Folículo primordial	Não	Primário	Ausente	Uma camada de células achatadas	Ausente	Ausente	Ausente
Folículo primário unilaminar	Não	Primário	Presente	Uma camada de células cubóides	Ausente	Ausente	Ausente
Folículo primário multilaminar	Não	Primário	Presente; a membrana plasmática do ovócito primário forma junções comunicantes com os prolongamentos das células da coroa radiada	Várias camadas de células foliculares (agora denominadas células da camada granulosa)	Ausente	Presente	Presente
Folículo secundário	Sim	Primário	Presente com junções comunicantes	Forma-se espaços entre as células da granulosa	Acumula-se nos espaços entre as células da camada granulosa	Presente	Presente
Folículo de De Graaf	Sim, até tornar-se o folículo dominante	Primário, envolvido pela coroa radiata no cúmulo oóforo	Presente com junções comunicantes	Forma a membrana granulosa e o cúmulo oóforo	Preenche o antro	Presente	Presente

FSH, hormônio folículo-estimulante.

O desenvolvimento dos folículos primários é independente do FSH; em vez disso, a

diferenciação e a proliferação das células foliculares são induzidas por fatores locais ainda não caracterizados, provavelmente secretados pelas células foliculares do ovário. Entretanto, os folículos secundários e os subseqüentes estão sob a influência do FSH. O desenvolvimento folicular normalmente resulta na liberação de um único ovócito (ovulação).

Folículos Primordiais

Os folículos primordiais, constituídos por uma única camada de células foliculares achatadas que envolvem o ovócito primário, estão separados do estroma ovariano por uma membrana basal.

Os folículos primordiais, os folículos mais primitivos, são abundantes antes do nascimento, após o qual eles se tornam menos numerosos. O folículo primordial é constituído por um **ovócito primário**, circundado por uma única camada de **células foliculares** achatadas (Fig. 20-4; veja também a Fig. 20-3).



Figura 20-4 Eletromicrografia de um folículo ovariano primordial de um ovário de rato (6.200×). Observe o ovócito envolvido pelas células foliculares.

(De Leardkamolkarn V, Abrahamson DR: *Immunoelectron microscopic localization of laminin in rat ovarian follicles. Anat Rec* 233: 4.152, 1992.)

O **ovócito primário** (parado na **fase de prófase da meiose I**) é uma célula esférica com cerca de 25 µm de diâmetro. Ele apresenta um núcleo grande e excêntrico contendo um único nucléolo. O nucleoplasma apresenta um aspecto vesiculoso por causa dos cromossomos desespiralizados. As organelas incluem numerosas mitocôndrias, abundantes aparelhos de Golgi, retículo endoplasmático granular (REG) contendo somente poucos ribossomas, e ocasionais lamelas anulares.

As **células foliculares** pavimentosas circundam completamente o ovócito primário e estão aderidas umas às outras através de desmossomas. Elas estão separadas do estroma de tecido conjuntivo por uma lâmina basal.

Folículos Primários

Existem dois tipos de folículos primários, os unilaminares e os multilaminares, dependendo do número de camadas de células foliculares que circundam o ovócito primário.

Os folículos primordiais se transformam em folículos primários (Fig. 20-3), que são identificados pelas mudanças que ocorrem no ovócito primário, nas células foliculares e no estroma adjacente.

O **ovócito primário** cresce até cerca de 100 a 150 µm de diâmetro e contém um núcleo grande (algumas vezes denominado de **vesícula germinativa**). Vários aparelhos de Golgi estão dispersos por toda a célula, o REG torna-se rico em ribossomas, os ribossomas livres são abundantes e as mitocôndrias são numerosas e dispersas por toda a célula.

As **células foliculares** tornam-se cubóides. Enquanto uma única camada de células foliculares cúbicas circunda o ovócito, o folículo é denominado **folículo primário unilaminar**. Quando as células foliculares proliferam e se estratificam, formando várias camadas de células ao redor do ovócito primário, o folículo passa a ser denominado **folículo primário multilaminar** e esta camada de células foliculares é mais comumente referida como **da camada granulosa**. A atividade proliferativa das células granulosa é induzida pela **ativina**, uma molécula de sinalização produzida pelo ovócito primário.

Durante este estágio, aparece uma camada acelular, composta por uma substância amorfa (a **zona pelúcida**), que separa o ovócito das células foliculares que o envolvem. A zona pelúcida é constituída por três glicoproteínas diferentes, ZP₁, ZP₂ e ZP₃, secretadas pelo ovócito. Os prolongamentos das células foliculares invadem a zona pelúcida, entram em contato com a membrana plasmática do ovócito e formam junções comunicantes, através das quais as células foliculares se comunicam com o ovócito durante o desenvolvimento folicular. A presença de junções comunicantes é necessária para que o ovócito seja capaz de progredir no processo de meiose.

As **células do estroma** começam a se organizar ao redor do folículo primário multilaminar formando a **teca interna**, constituída principalmente por uma camada celular ricamente vascularizada, e a **teca externa**, constituída principalmente células do estroma sem maiores modificações. As células que compõem a teca interna possuem **receptores para LH** na membrana plasmática, e estas células assumem características ultra-estruturais de células produtoras de

esteróides. Seu citoplasma acumula numerosas gotículas lipídicas, apresenta um abundante retículo endoplasmático liso (REL) e as cristas mitocondriais são tubulares. Estas células da teca interna produzem o hormônio sexual masculino **androstenediona**, o qual penetra nas células da camada granulosa, onde é convertido pela enzima **aromatase** no estrógeno **estradiol**. As células da camada granulosa estão separadas da teca interna por uma espessa lâmina basal.

Folículos Secundários (ou Antrais)

Os folículos secundários são semelhantes aos folículos primários, exceto pela presença de um acúmulo de líquido folicular entre as células da camada granulosa.

O folículo primário multilaminar continua a desenvolver-se e a aumentar de tamanho, podendo alcançar até 200 μm de diâmetro. Um grande folículo esférico é formado com numerosas camadas de células da camada granulosa ao redor do ovócito primário (cujo tamanho a partir deste ponto se mantém constante). Diversos espaços intercelulares formam-se dentro da massa de células foliculares da camada granulosa, que se tornam preenchidos com um fluido denominado **líquido folicular**. Uma vez observado no folículo primário multilaminar a presença de líquido folicular, ele passa a ser denominado folículo secundário ou antral ([Fig. 20-5](#); veja também a [Fig. 20-2B](#)).



Figura 20-5 Fotomicrografia de um folículo secundário (132×). Observe o ovócito primário e o fluido folicular envolvidos pela membrana granulosa. Células da granulosa (G) e a Teca interna (T)¹. Líquido folicular (LF).

A continuação da proliferação das células da camada granulosa do folículo secundário depende do **FSH** liberado pelas células basófilas da *pars distalis* da adeno-hipófise. Sob a influência do FSH, o número de camadas de células da camada granulosa aumenta, assim como o número de espaços intercelulares contendo fluido folicular. Este fluido, um exsudato do plasma, contém glicosaminoglicanos, proteoglicanos e proteínas de ligação a esteróides produzidas pelas células da camada granulosa. Além disso, ele contém os hormônios **progesterona**, **estradiol**, **inibina**, **foliostatina (foliculostatina)** e **ativina**, os quais regulam a liberação de LH e FSH. Por sua vez, o FSH (juntamente com estrógenos) estimula as células da camada granulosa a produzirem receptores para LH, que são incorporados a sua membrana plasmática.

Com a produção de mais fluido, gotículas individuais de líquido folicular coalescem formando uma câmara única cheia de líquido, o **antro**. As células da camada granulosa se reorganizam de modo que o ovócito primário seja agora envolvido por um pequeno grupo de células da camada

granulosa que se projetam da parede do antro cheio de líquido. Esta estrutura é denominada **cúmulo oóforo**. As células cubóides baixas da camada granulosa, dispostas frouxa e imediatamente adjacentes à zona pelúcida, afastam-se levemente do ovócito, mas seus prolongamentos permanecem dentro da zona pelúcida, mantendo contato com o ovócito primário. Esta camada simples de células granulosas envolvendo o ovócito primário é denominada **coroa radiada (*corona radiata*)**. Neste período, dois diferentes tipos de células granulosas podem ser distinguidos: células da membrana granulosa e células granulosas do cúmulo oóforo ([Tabela 20-2](#)).

Tabela 20-2 Tipos de Células da Camada Granulosa

Tipo Celular	Características
Membrana granulosa	
Células da camada granulosa da parede	Próximas à membrana basal
	Têm receptores para LH e FSH
	Atuam na esteroidogênese devido à presença da enzima aromatase (estradiol, progesterona)
	Produzem os hormônios regulatórios ativina, inibina, foliculostatina e fator de crescimento semelhante à insulina (IGF) tipo I;
	Formam a maior parte do corpo lúteo
Células da camada granulosa antrais	Revestem o antro Não são ativas na esteroidogênese
Células da camada granulosa do cúmulo oóforo	Envolvem o ovócito Estão em contato com a membrana plasmática do ovócito através dos seus filopódios
	Não apresentam muitos receptores para LH
	Dividem-se para formar células da membrana granulosa
	São eliminadas juntamente com o ovócito

FSH, hormônio folículo-estimulante; LH, hormônio luteinizante.

Perto do fim desse estágio, as células do estroma tornam-se maiores e a teca interna é invadida por capilares, que nutrem as células da teca interna, bem como as células da camada granulosa avasculares. A maioria dos folículos que alcança este estágio de desenvolvimento sofre atresia, mas algumas das células da camada granulosa associadas aos folículos atrésicos não degeneram; em vez disso, elas formam as **glândulas intersticial ovariana**, com as células intersticiais ovarianas que secretam pequena quantidade de andrógenos até a menopausa. Poucos folículos secundários continuam seu desenvolvimento, transformando-se em folículos maduros.

Folículos de De Graaf (Maduros)

Folículos de De Graaf, também conhecidos como folículos maduros, podem ter um tamanho igual ao do ovário inteiro; são estes folículos que eliminam o ovócito na ovulação.

A continuação da proliferação das células da camada granulosa e da formação do líquido folicular resulta na formação de um folículo de De Graaf (maduro), cujo diâmetro pode alcançar 2,5 cm na época da ovulação. O folículo de De Graaf pode ser observado como uma saliência

transparente na superfície do ovário, quase tão grande quanto o próprio ovário.

As células foliculares da parede do folículo constituem a **membrana granulosa**. A continuação da formação do líquido folicular leva o cúmulo oóforo, constituído pelo ovócito primário, pela coroa radiada e pelas células foliculares associadas, a se separar da sua base, passando a flutuar livremente no líquido folicular (Fig. 20-2B).

Ovulação

O processo de liberação do ovócito secundário do folículo de De Graaf é denominado ovulação.

Por volta do 14º dia do ciclo menstrual, os estrógenos produzidos principalmente pelo folículo de De Graaf em desenvolvimento, mas também pelos folículos secundários, provocam elevação dos estrógenos sangüíneos a níveis suficientemente altos para causar os seguintes efeitos:

Uma inibição por *feedback* negativo interrompe a liberação de FSH pela adeno-hipófise.

Uma quantidade elevada de LH é liberada repentinamente pelas células basófilas da adeno-hipófise.

O pico de LH provoca um aumento no fluxo sangüíneo para os ovários, e os capilares dentro da teca externa começam a extravasar plasma, causando um edema. Concomitantemente à formação do edema, são liberadas histamina, prostaglandinas e colagenase nas imediações do folículo de De Graaf. Adicionalmente, aumenta no folículo o nível do ativador de plasminogênio, a enzima que atua na conversão do plasminogênio em plasmina, e a plasmina recém-formada facilita a proteólise da membrana granulosa, permitindo que a ovulação ocorra.

Além disso, o pico de LH é responsável pelos seguintes acontecimentos:

Um fator local, a **substância indutora da meiose**, é liberada.

Sob a influência da substância indutora de meiose, o ovócito primário do folículo de De Graaf retoma e completa sua primeira divisão meiótica, levando à formação de duas células-filha, o **ovócito secundário** e o **primeiro corpúsculo polar**. Por causa da distribuição irregular do citoplasma, o primeiro corpúsculo polar é constituído por um núcleo envolvido por somente uma delgada faixa de citoplasma.

O ovócito secundário recém-formado entra na **segunda divisão meiótica**, que é interrompida na **metáfase**.

A presença e a continuação da formação de proteoglicanos e de ácido hialurônico pelas células da camada granulosa atraem água, levando assim a um aumento ainda maior no tamanho do folículo de De Graaf, e também a um enfraquecimento maior da membrana granulosa.

Pouco antes da ovulação, a superfície do ovário, onde o folículo de De Graaf é pressionado contra a túnica albugínea, perde seu suprimento sangüíneo.

Esta delgada região avascular torna-se descorada e é denominada de **estigma**. O tecido conjuntivo do estigma degenera, bem como a parede do folículo de De Graaf em contato com o estigma, formando uma abertura entre a cavidade peritoneal e o antro do folículo de De Graaf.

Através desta abertura, o ovócito secundário, as células foliculares que o acompanham, e um pouco de líquido folicular são suavemente liberados do ovário, resultando na **ovulação**. Apesar de o ciclo menstrual médio durar 28 dias, alguns ciclos são mais longos e outros mais curtos; entretanto, a ovulação sempre ocorre no 14º dia antes do início da menstruação.

Os resquícios do folículo de De Graaf são convertidos em um corpo hemorrágico e, em seguida, no corpo lúteo.

A extremidade distal da tuba uterina dotada de fimbrias, que faz pressão contra o ovário, varre o ovócito secundário e as células foliculares para dentro do **infundíbulo da tuba uterina**, iniciando a jornada do ovócito para a ampola, onde ele pode ser fertilizado ([Fig. 20-1](#)). Se o ovócito secundário não for fertilizado dentro de aproximadamente 24 horas, ele degenera e é fagocitado. O processo de fertilização é discutido posteriormente neste capítulo.

Corpo Lúteo

O corpo lúteo, formado pelos restos do folículo de De Graaf, é uma glândula endócrina temporária que produz e secreta hormônios que sustentam o endométrio uterino.

Após o ovócito secundário e suas células associadas terem sido ovulados, os resquícios do folículo de De Graaf sofrem colapso e tornam-se pregueados; alguns dos vasos sanguíneos rompidos liberam sangue na cavidade folicular, formando um coágulo central. A estrutura resultante é denominada **corpo hemorrágico**. Conforme o coágulo vai sendo removido por fagócitos, altos níveis contínuos de LH convertem o corpo hemorrágico em uma estrutura temporária denominada **corpo lúteo**, o qual atua como uma glândula endócrina ([Fig. 20-6](#)). Esta estrutura altamente vascularizada é constituída por células granuloso-luteínicas (células granulosas modificadas) e células tecoluteínicas (células da teca interna modificadas).

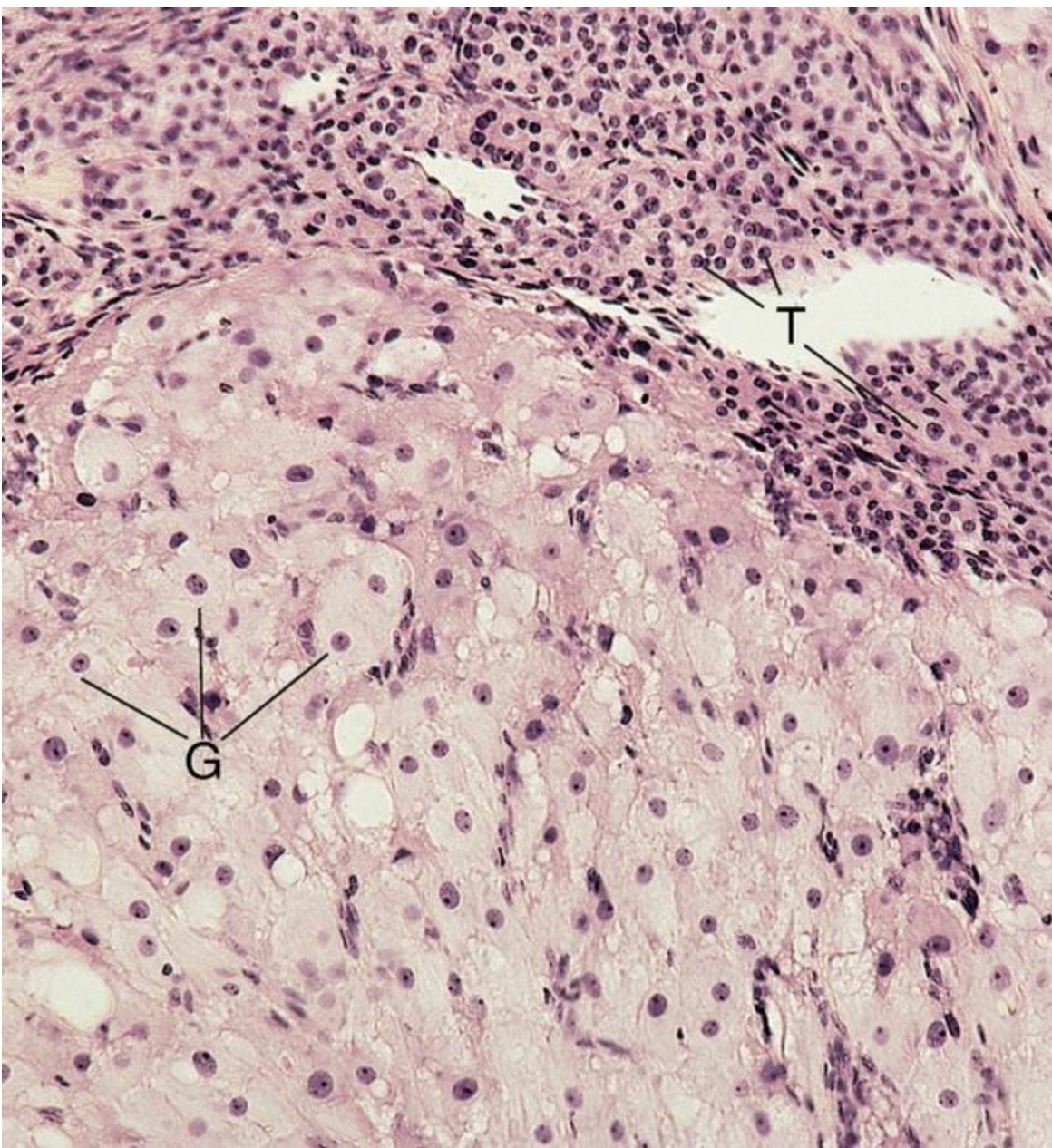


Figura 20-6 Fotomicrografia do corpo lúteo (132×). Observe a diferença entre as grandes células granuloso-luteínicas (G) e as pequenas células teco-luteínicas (T).

Células Granuloso-luteínicas

As células da camada granulosa do folículo de De Graaf se diferenciam em células granuloso-luteínicas produtoras de hormônios.

As células da camada granulosa que permanecem na região central do folículo correspondem a cerca de 80% da população de células do corpo lúteo. Elas se modificam tornando-se grandes células (30 a 50 μm de diâmetro), palidamente coradas, denominadas **células granuloso-luteínicas**. Estas células apresentam muitos microvilos longos e desenvolvem todas as organelas necessárias para a produção de esteróides, incluindo abundantes REL e REG, abundantes mitocôndrias, vários aparelhos de Golgi bem desenvolvidos, e algumas gotículas lipídicas espalhadas pelo citoplasma (Fig. 20-7). As células granuloso-luteínicas produzem **progesterona** e convertem andrógenos produzidos pelas células teco-luteínicas em **estrógenos**.

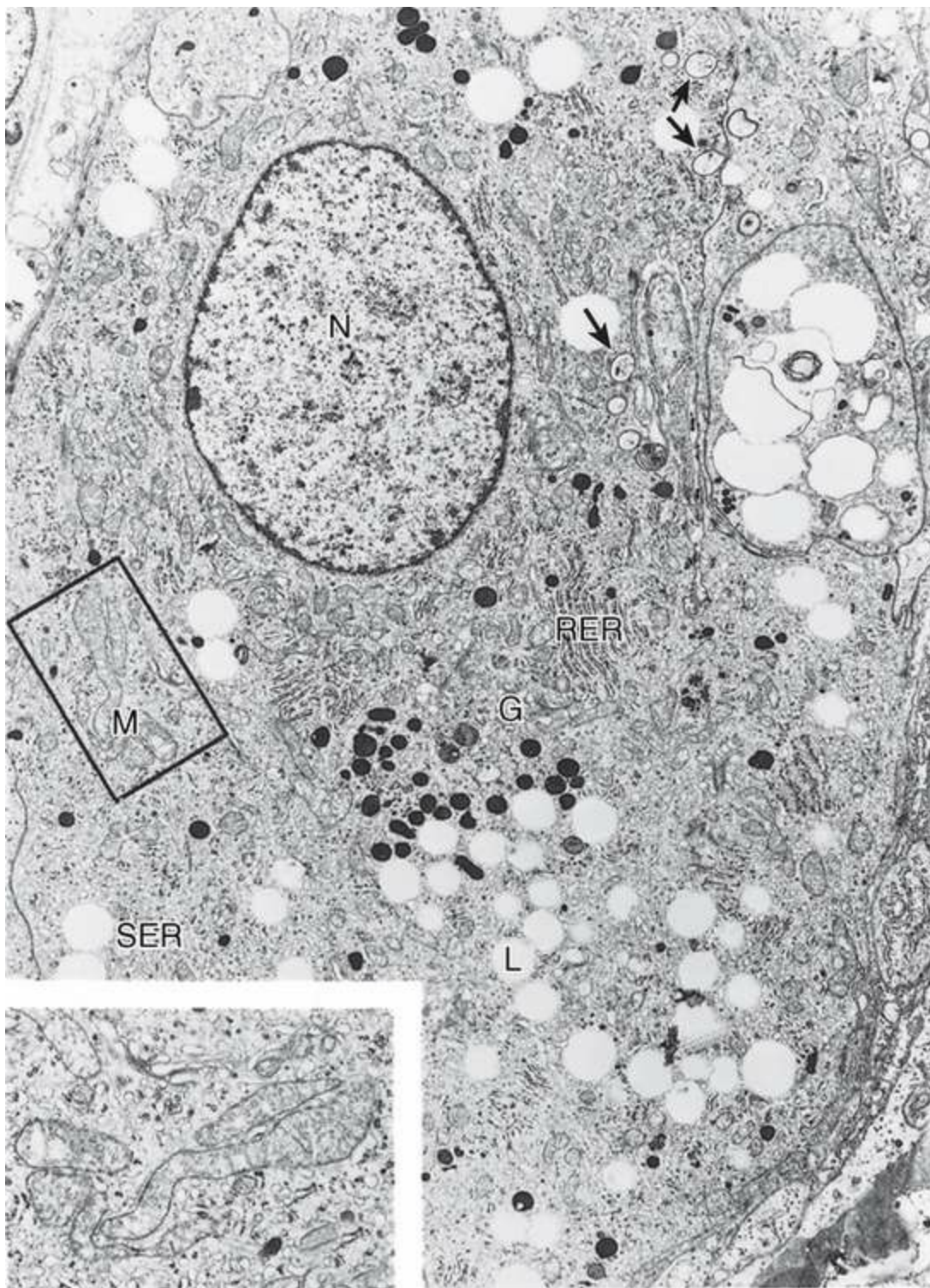


Figura 20-7 Eletromicrografia de uma célula granuloso-luteínica do corpo lúteo de um macaco *rhesus* com seu grande núcleo excêntrico e numerosas organelas (6.800×). G, aparelho de Golgi; L, gotícula lipídica; M, mitocôndrias (mostradas em aumento maior no *destaque, abaixo, à esquerda*); N, núcleo; REG, retículo endoplasmático granular; REL, retículo endoplasmático liso.

(De Booher C, Enders AC, Hendrick X, Hess DL: *Structural characteristics of the corpus luteum during implantation in the rhesus monkey (Macaca mulatta)*. Am J Anat 160:1.736, 1981.)

Células Teco-luteínicas

As células teco-luteínicas, derivadas das células da teca interna, secretam progesterona,

andrógenos e estrógenos.

As células da teca interna situadas na periferia do corpo lúteo correspondem a cerca de 20% da população de células do corpo lúteo. Estas células mais intensamente coradas permanecem pequenas (15 μm de diâmetro), mas se modificam em células secretoras de hormônios denominadas **células teco-luteínicas**. Elas se especializam na produção de **progesterona**, um pouco de estrógenos e de **andrógenos**.

Degeneração do Corpo Lúteo

A ausência de LH desencadeia a degeneração do corpo lúteo.

A progesterona e os estrógenos secretados pelas células granuloso-luteínicas e teco-luteínicas inibem a secreção de LH e FSH, respectivamente. A ausência de FSH impede o desenvolvimento de novos folículos e, desta maneira, impede uma segunda ovulação. Caso a gravidez não ocorra, a ausência de LH desencadeia a degeneração do corpo lúteo, formando o **corpo lúteo de menstruação**. Se a gravidez ocorre, a **gonadotrofina coriônica humana (hCG)**, secretada pela placenta, mantém o corpo lúteo por 3 meses. Agora denominado **corpo lúteo da gravidez**, ele cresce chegando a um diâmetro de até 5 cm e continua a secretar os hormônios necessários para a manutenção da gravidez. Embora a placenta se torne o principal local de produção de vários hormônios envolvidos na manutenção da gravidez durante 2 a 3 meses após sua formação, o corpo lúteo continua produzindo estes hormônios por vários meses (veja adiante).

Corpo Albicans

A medida em que o corpo lúteo degenera e vai sendo fagocitado por macrófagos, ele é invadido por fibroblastos, os quais produzem colágeno tipo I, dando origem a uma estrutura fibrosa denominada corpo albicans.

O corpo lúteo da menstruação (e também o da gravidez) é invadido por fibroblastos, torna-se fibrótico, e deixa de funcionar. Seus resquícios sofrem autólise, um processo denominado **luteólise**, e são fagocitados por macrófagos. O tecido conjuntivo fibroso que se forma em seu lugar é denominado **corpo albicans** e persiste por algum tempo até ser reabsorvido. Os resquícios do *corpo albicans* persistem como uma cicatriz na superfície do ovário.

Folículos Atrésicos

Folículos que degeneram são denominados folículos atrésicos.

O ovário contém muitos folículos em vários estágios de desenvolvimento. A maioria dos folículos degenera antes de alcançar o estágio maduro, mas múltiplos folículos de De Graaf se desenvolvem durante cada ciclo menstrual. Apesar disso, somente um único folículo maduro se rompe e libera seu ovócito secundário com suas células associadas, enquanto os folículos em maturação restantes sofrem atresia; os **folículos atrésicos** resultantes são finalmente fagocitados por macrófagos. Assim, normalmente, apenas um único folículo libera um ovócito durante cada ciclo menstrual. Ocasionalmente, dois folículos separados desenvolvem-se até o estágio de folículo maduro e ovulam, formando gêmeos fraternos, caso ambos os ovócitos sejam fertilizados. Apesar de cerca de 2% de todos os folículos alcançarem o estágio maduro e serem preparados para a ovulação, somente 5% a 6% destes realmente liberam o ovócito. De todos os folículos presentes nos ovários à época da menarca, somente 0,1% a 0,2% alcança o estágio maduro e ovula.

Medula Ovariana

A medula ovariana é constituída por tecido conjuntivo frouxo fibroelástico ricamente vascularizado, contendo células do tecido conjuntivo, células intersticiais e células do hilo.

A região central do ovário, a **medula**, é constituída por fibroblastos frouxamente situados em uma matriz rica em colágeno contendo fibras elásticas ([Fig. 20-2A](#)). A medula também contém grandes vasos sangüíneos, vasos linfáticos e fibras nervosas. A medula do ovário humano pré-menstrual tem poucos grupos de **células intersticiais** epitelióides que secretam estrógenos. Nos mamíferos com ninhadas grandes, os ovários contêm muitos grupos destas células intersticiais, que coletivamente são denominados **glândula intersticial**. Nos humanos, a maioria dessas células intersticiais involuem durante o primeiro ciclo menstrual e têm pouca, se alguma, função.

As **células do hilo** constituem outro grupo de células epitelióides na medula ovariana. Estas células têm o mesmo conjunto de organelas e os mesmos componentes citoplasmáticos que as células de Leydig dos testículos. Estas células secretam andrógenos.

Resumo da Regulação Hormonal da Função Ovariana

Como mencionado anteriormente, o **FSH** e o **LH** regulam a maturação dos folículos ovarianos e a ovulação. A secreção pulsátil desses hormônios gonadotrópicos, que são produzidos *na pars distalis* da adeno-hipófise, é, por sua vez, controlada por LHRH, liberado de maneira pulsátil, aproximadamente a cada 90 minutos, pelos neurônios neurosecretores localizados no núcleo arqueado do hipotálamo (Fig. 20-8 e Tabela 20-3). A liberação pulsátil de LHRH é essencial para o funcionamento normal do ciclo ovulatório feminino porque o aumento da expressão (*up-regulation*) dos receptores de LHRH nas células basófilas *da pars distalis* da adeno-hipófise somente ocorre se a liberação pulsátil for mantida entre 60 e 90 minutos (Tabela 20-4).

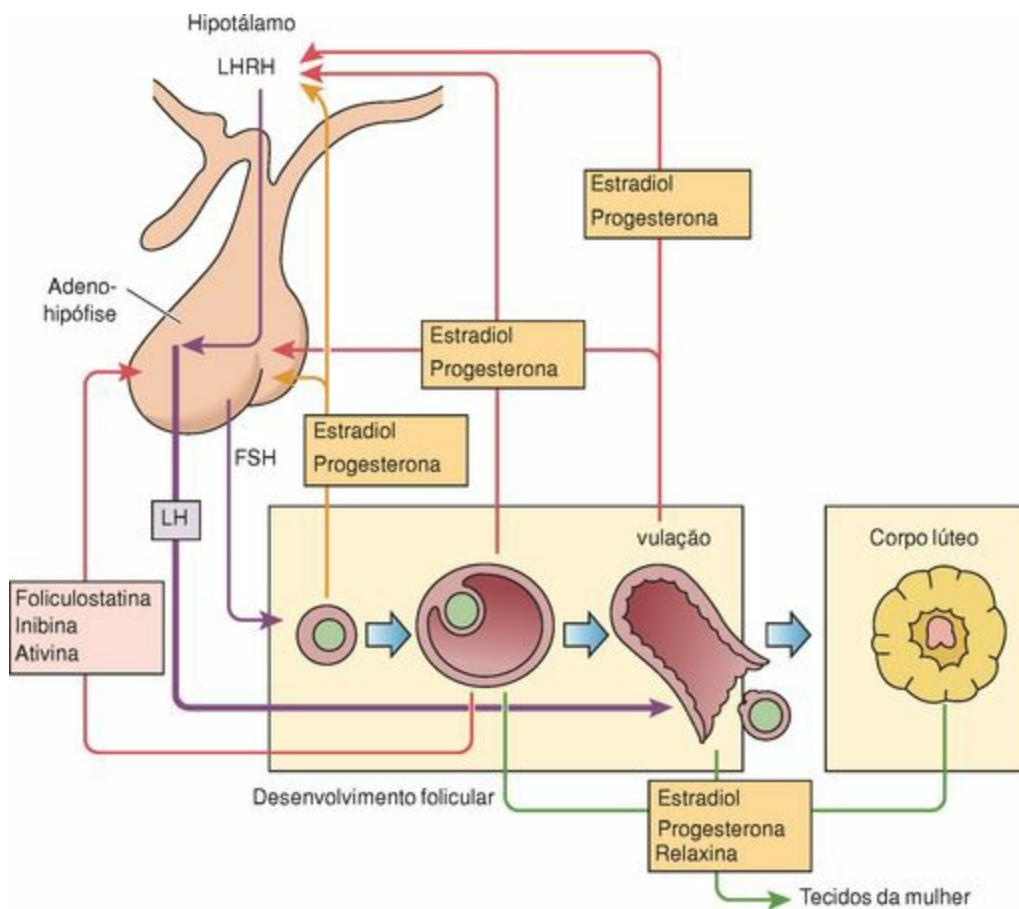


Figura 20-8 Interações hormonais entre o eixo hipotalâmico-hipofisário e o sistema reprodutor feminino. FSH, hormônio folículo-estimulante; LH, hormônio luteinizante; LHRH, hormônio liberador do hormônio luteinizante. Observe que tanto a foliculostatina quanto a inibina inibem a liberação de FSH, enquanto a ativina facilita a sua liberação.

Tabela 20-3 Principais Hormônios Envolvidos no Sistema Reprodutor Feminino

Hormônio	Fonte	Função
Hormônio liberador do hormônio luteinizante	Hipotálamo	Estimula a liberação de FSH e LH pela adeno-hipófise

(LHRH)		
Fator inibidor da prolactina	Hipotálamo	Inibe a liberação de prolactina pelas células acidófilas da adeno-hipófise
Hormônio folículo-estimulante (FSH)	Células basófilas da adeno-hipófise	Estimula a secreção de estrógenos e o desenvolvimento dos folículos ovarianos (do folículo secundário em diante)
Hormônio luteinizante (LH)	Células basófilas da adeno-hipófise	Estimula a formação de estrógenos e progesterona; promove a ovulação e a formação do corpo lúteo
Estrógenos	Células da camada granulosa do ovário; células granuloso-luteínicas do corpo lúteo; placenta	Inibe a liberação de FSH e LHRH; estimula o pico de LH; causa proliferação e hipertrofia do miométrio do útero; causa o desenvolvimento das características sexuais femininas, incluindo as mamas e o tecido adiposo
Progesterona	Células da camada granulosa do ovário; células teco-luteínicas e granuloso-luteínicas do corpo lúteo; placenta	Inibe a liberação de LHRH pelo hipotálamo e de LH pelas células basófilas da adeno-hipófise; causa o desenvolvimento do endométrio uterino e regula a viscosidade do muco produzido pelas glândulas da cérvice uterina; causa o desenvolvimento das características sexuais femininas, incluindo as mamas
Inibina	Células da camada granulosa do ovário; células granuloso-luteínicas do corpo lúteo	Inibe a secreção de FSH pelas células basófilas da adeno-hipófise
Ativina	Ovócito	Promove a proliferação das células granulosas
Gonadotropina coriônica humana (hCG)	Placenta	Auxilia na manutenção do corpo lúteo; promove a liberação de progesterona
Lactogênio placentário humano	Placenta	Promove o desenvolvimento das glândulas mamárias durante a gravidez; promove a lactogênese
Relaxina	Placenta	Facilita o parto através do amolecimento da fibrocartilagem da sínfise púbica; amolece a cérvice e facilita sua dilatação na preparação para o parto
Ocitocina	Hipotálamo através da neuro-hipófise	Estimula a contração do músculo liso do útero durante o orgasmo e durante o parto; estimula a contração das células mioepiteliais das glândulas mamárias, auxiliando na ejeção do leite

Tabela 20-4 Taxa Pulsátil da Liberação de LHRH

Taxa de Liberação	Resultados Diretos	Efeitos dos Resultados Diretos
Menos de 60 minutos	Diminui a expressão dos receptores de LHRH	Não ocorre ovulação devido à falta de resposta à gonadotropina
Mais de 90 minutos	Estimulação inadequada das células basófilas	Não ocorre nem ovulação nem menstruação
Entre 60 e 90 minutos	Número adequado de receptores de LHRH nas células basófilas	Ciclo ovulatório normal

LHRH, hormônio liberador do hormônio luteinizante.

Embora não esteja claro qual sinal estimula o desenvolvimento dos folículos primordiais e

primários (unilaminares), sabe-se que a molécula sinalizadora **ativina**, produzida pelas células da camada granulosa, estimula a liberação de FSH pela hipófise, a qual, por sua vez, resulta não somente na proliferação das células da camada granulosa de folículos secundários e de folículos mais desenvolvidos, mas também no aumento da ação do FSH nestes folículos. O desenvolvimento dos folículos iniciais parece ser independente do FSH, enquanto que a continuação do desenvolvimento dos folículos secundários em folículos de De Graaf depende de FSH.

A ligação do LHRH aos receptores nas células basófilas *da pars distalis* induz a liberação de FSH e LH armazenados e estimula a manutenção da síntese de FSH e LH. A ligação subsequente do FSH a receptores específicos nas células da camada granulosa de folículos secundários estimula o seu desenvolvimento em folículos de De Graaf. O FSH também estimula as células da teca interna dos folículos em desenvolvimento a expressarem receptores de LH. O LH liga-se a estes receptores, induzindo assim as células da teca interna a produzirem andrógenos a partir de colesterol. Os andrógenos, liberados das células da teca interna, atravessam a membrana basal e entram nas células granulosas. A enzima **aromatase** das células da camada granulosa converte os andrógenos em **estrógenos**. As células da camada granulosa de folículos secundários também produzem vários outros hormônios (p. ex., **inibina**, **foliculostatina**, **ativina**) que ajudam a regular a liberação de FSH (Fig. 20-8).

À medida que os níveis sanguíneos de estrógenos e de outros hormônios produzidos pelas células granulosas aumentam, eles continuam a estimular a produção de LH pelas células basófilas *da pars distalis* da adeno-hipófise. Quando a concentração sanguínea de estrógenos alcança um nível limiar, ela restringe a secreção de FSH de duas maneiras: *indiretamente*, através da supressão da liberação de LHRH pelo hipotálamo, e *diretamente*, através da inibição da liberação de FSH pela adeno-hipófise.

Pouco antes da metade do ciclo menstrual (14º dia antes do início da menstruação), o alto nível de estrógenos no sangue provoca um pico de LH produzido pelos gonadotrofos da hipófise. O aumento repentino do nível de LH sanguíneo estimula o ovócito primário (pela ativação da substância indutora da meiose) a completar a meiose I, formando um ovócito secundário e o primeiro corpúsculo polar. O ovócito secundário então entra na meiose II e progride até a metáfase. A meiose II é interrompida na metáfase até que a fertilização estimule sua finalização.

Este pico de **LH** também desencadeia o processo de ovulação, por meio da qual o ovócito secundário é expulso do folículo maduro. As células da camada granulosa e as células da teca interna que restaram do folículo que ovulou, ambas as quais possuem **receptores para LH**, são ativadas pelo LH para formar o **corpo lúteo**. As células da camada granulosa e as células da teca interna são convertidas em células granuloso-luteínicas e células teco-luteínicas, respectivamente. Neste momento, ambos os tipos de células luteínicas produzem ativamente **progesterona**, embora a maior parte desta seja produzida pelas células granuloso-luteínicas. Além disso, inibina, foliculostatina e ativina — reguladoras por *feedback* da liberação de FSH —, continuam a ser produzidas pelo corpo lúteo.

Caso a fertilização e a implantação não ocorram, a atividade secretora do corpo lúteo continua

durante cerca de 14 dias e este órgão é denominado **corpo lúteo de menstruação**. Quando a fertilização e a implantação ocorrem, o corpo lúteo aumenta de tamanho e o órgão é denominado **corpo lúteo da gravidez**. Este órgão continua sua função secretora, embora a placenta assuma a responsabilidade primária pela regulação hormonal (Fig. 20-8).

A progesterona estimula o desenvolvimento do endométrio uterino durante cada ciclo menstrual e inibe a produção de LH direta e indiretamente (-agindo tanto sobre o hipotálamo quanto sobre os gonadotrofos da adeno-hipófise). Na ausência da gravidez, o nível de LH logo cai abaixo do nível necessário para a manutenção do corpo lúteo, e o processo de degeneração do corpo lúteo tem início. Quando a gravidez ocorre, o **hCG** produzido pela placenta promove *um feedback* positivo para o corpo lúteo de gravidez, mantendo, desta maneira, a produção de progesterona no início da gravidez. Por volta do 4º mês de gestação, a maior parte do controle hormonal é assumida pela placenta. Outro hormônio, a **relaxina**, produzido pela placenta, facilita o parto pelo amolecimento da fibrocartilagem da sínfise púbica que facilita a dilatação da saída pélvica.

Embora até 50 folículos comecem a amadurecer em cada ciclo menstrual e até cinco possam alcançar o estágio de folículo de De Graaf, geralmente apenas um destes folículos ovula. A razão precisa é desconhecida; entretanto, quando um folículo de De Graaf alcança um determinado estágio de desenvolvimento, conhecido como **folículo dominante**, ele não é mais dependente de FSH. O folículo dominante começa a produzir grande quantidade de **inibina**, o hormônio que suprime a liberação de FSH pela adeno-hipófise. A ausência de FSH, por sua vez, provoca a atrofia dos folículos de De Graaf restantes, que ainda são dependentes de FSH, deixando somente o folículo de De Graaf dominante em posição de tornar-se pronto para a ovulação. Na sequência, para um folículo primário multilaminar alcançar o estágio de folículo dominante, ele tem que passar por três ciclos ovulatórios; uma vez que o folículo se torne dominante, ele ainda tem de esperar cerca de 15 dias antes que possa ser ovulado. Este período de tempo entre o estágio de folículo primário multilaminar e a ovulação é de aproximadamente 100 dias.

As tubas uterinas (ovidutos ou trompa de falópio)

As tubas uterinas atuam como canais para os espermatozóides alcançarem o ovócito primário e para conduzir o ovo fertilizado para o útero.

O par de tubas uterinas é formado por estruturas tubulares com paredes musculares de aproximadamente 12 cm de comprimento, com uma extremidade livre e uma extremidade fixa (Fig. 20-1). As tubas uterinas são contínuas com a parede do útero através da sua extremidade fixa, onde atravessam a parede uterina abrindo-se no lúmen do útero. A extremidade livre abre-se na cavidade peritoneal junto aos ovários.

As tubas uterinas são divididas em quatro regiões anatômicas:

A partir da extremidade aberta encontra-se o **infundíbulo**, cuja extremidade livre é franjada com projeções denominadas **fímbrias**. Estas fímbrias ajudam a capturar o ovócito secundário.

A **ampola** dilatada é o local onde a fertilização normalmente ocorre.

O **istmo** é a porção estreitada entre a ampola e o útero.

A **região intramural** atravessa a parede uterina abrindo-se no lúmen do útero.

As tubas uterinas são revestidas pelo peritônio visceral. Suas paredes são constituídas por três camadas (Fig. 20-9):

Mucosa

Túnica muscular

Serosa

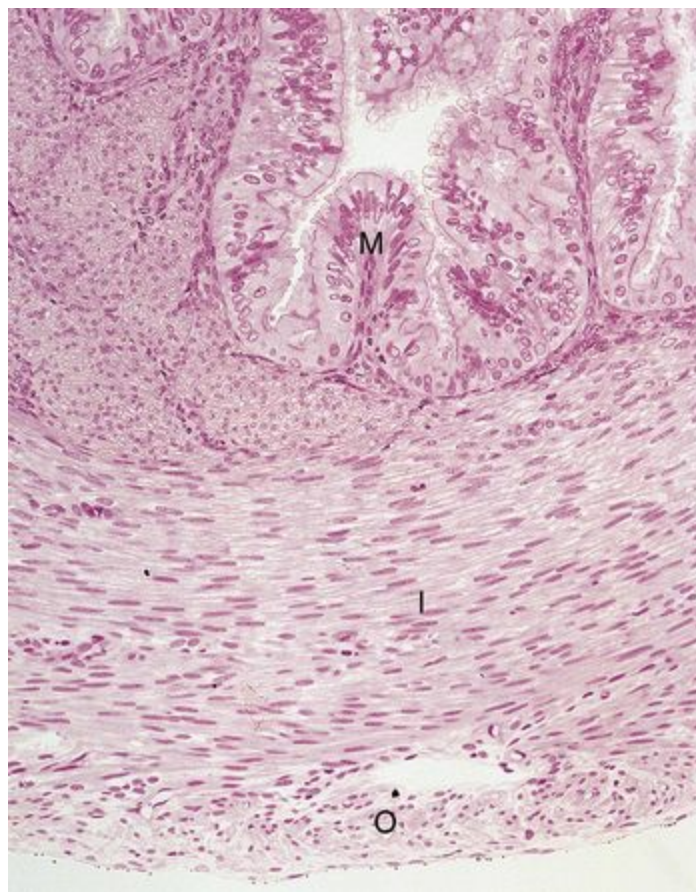


Figura 20-9 Fotomicrografia da tuba uterina em corte transversal (132×). Observe as camadas musculares longitudinal externa (O) e circular interna (I) e a mucosa (M). A mucosa pregueada reduz o tamanho do lúmen.

A **mucosa** é caracterizada pela presença de muitas pregas longitudinais. Estas pregas estão presentes em todas as quatro regiões da tuba uterina, mas são mais pronunciadas na ampola, onde elas se ramificam; nas outras regiões, as pregas da mucosa são reduzidas a elevações baixas. O **epitélio simples cilíndrico** que reveste o lúmen é mais alto no infundíbulo e torna-se mais baixo à medida que a tuba uterina se aproxima do útero. Dois tipos celulares diferentes constituem este epitélio:

Células intercalares (*peg cells*), *não-ciliadas*, *secretoras*

Células *ciliadas*.

As **células intercalares** não possuem cílios. Elas apresentam uma função secretora que promove um ambiente nutritivo e protetor para a manutenção dos espermatozóides em seu trajeto migratório até alcançarem o ovócito secundário. Os produtos contidos na secreção das células intercalares facilitam a **capacitação** dos espermatozóides, um processo pelo qual os espermatozóides tornam-se totalmente maduros e capazes de fertilizar o ovócito. Não se sabe se espermatozóides humanos necessitam de capacitação, pois eles são capazes de fertilizar o ovócito *in vitro* sem serem expostos ao trato reprodutor feminino. Caso seja necessário, a permanência no trato reprodutor feminino necessita apenas de uma mínima quantidade de tempo. Os produtos de secreção também proporcionam nutrição e proteção ao ovócito; caso o ovócito seja fertilizado, as mesmas secreções

forneem nutrientes para o embrião durante as fases iniciais do seu desenvolvimento. As secreções das células intercalares, acopladas ao movimento do fluido em direção ao útero, inibem que microrganismos provenientes do útero se desloquem para a tuba uterina e para a cavidade peritoneal.

Os **cílios** das **células ciliadas cilíndricas** batem em uníssono em direção ao útero. Conseqüentemente, o ovo fertilizado, os espermatozóides e o líquido viscoso produzido pelas células intercalares são todos impulsionados em direção ao útero (Fig. 20-10).

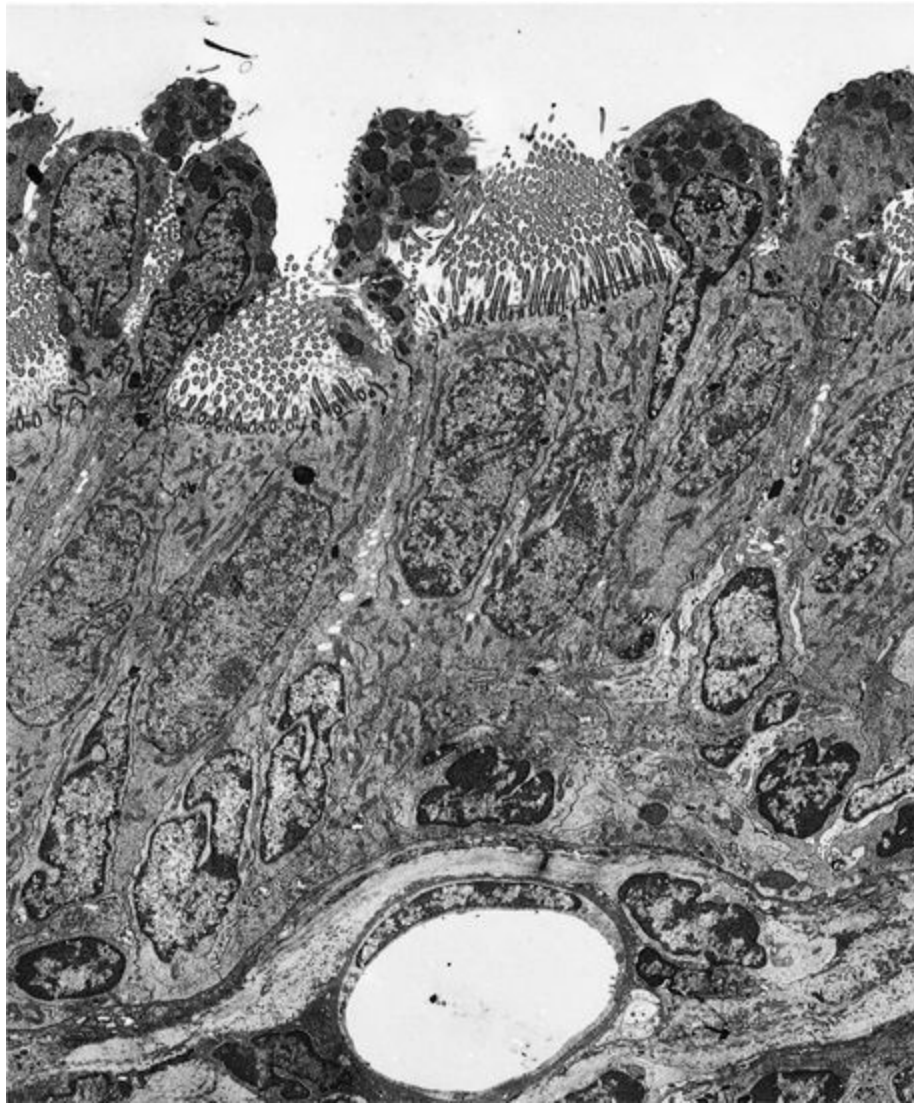


Figura 20-10 Eletromicrografia do epitélio da tuba uterina (40.000×). Observe os ápices bulbosos das células intercalares, bem como os cílios das células ciliadas.

(De Hollis DE, Frith PA, Vaughan JD, et al: Ultrastructural changes in the oviductal epithelium of merino ewes during the estrous cycle. Am J Anat 171:441-456, 1984.)

A **lâmina própria** da mucosa da tuba uterina não apresenta nada de especial, pois é constituída por tecido conjuntivo frouxo contendo fibroblastos, mastócitos, células linfóides, fibras colágenas e fibras reticulares. A **túnica muscular** é constituída por camadas mal definidas de músculo liso, as camadas circular interna e longitudinal externa. Áreas de tecido conjuntivo frouxo também preenchem os espaços entre os feixes musculares. Um epitélio simples pavimentoso (mesotério

peritoneal) e uma delgada camada do tecido conjuntivo frouxo formam a **cobertura serosa** da tuba uterina. O tecido conjuntivo frouxo da serosa, entre o mesotélio peritoneal e a túnica muscular, contém muitos vasos sanguíneos e fibras nervosas autônomas.

Como a tuba uterina é tão ricamente vascularizadas principalmente com grandes veias, as contrações da túnica muscular durante a ovulação estreitam as veias ingurgitadas. Estas constrições provocam a distensão de toda a tuba uterina e fazem as fimbrias entrarem em contato com o ovário, auxiliando desta maneira a captura do ovócito secundário liberado. As contrações rítmicas contínuas das camadas da túnica muscular, acopladas aos movimentos dos cílios, ajudam a impulsionar o ovócito capturado em direção ao útero.

ÚTERO

O útero é um órgão muscular constituído por um fundo, um corpo e uma cérvix (ou colo).

O útero, um órgão único, espesso, de formato piriforme, localizado na linha média da pelve, recebe em sua larga extremidade fechada a porção terminal do par de tubas uterinas. O útero é um robusto órgão muscular com cerca de 7 cm de comprimento, 4 cm de largura e 2,5 cm de espessura. Ele é dividido em três regiões ([Fig. 20-1](#)):

O **corpo**, a larga porção na qual as tubas uterinas se abrem

O **fundo**, a base arredondada localizada superiormente às aberturas de saída das tubas uterinas no corpo

A **cérvix ou colo**, a estreita porção cilíndrica que se projeta e se abre na vagina

Corpo e Fundo

A parede do corpo e do fundo do útero é constituída pelo **endométrio**, **miométrio** e por uma **adventícia** ou por uma **serosa**.

Endométrio

O endométrio é a mucosa de revestimento do útero, constituído por duas camadas, a camada funcional mais superficial e a camada basal, localizada mais profundamente.

O endométrio, ou a mucosa de revestimento do útero, é constituído por um epitélio simples cilíndrico e por uma lâmina própria. O epitélio é constituído por **células cilíndricas secretoras não-ciliadas** e por **células ciliadas**, enquanto a lâmina própria contém **glândulas tubulosas** simples (às vezes ramificadas) que se estendem até o miométrio (Fig. 20-11). Embora as células glandulares se assemelhem às células do epitélio superficial, não há células ciliadas nas glândulas. O tecido conjuntivo frouxo da **lâmina própria** é altamente celular e contém fibroblastos estrelados e fusiformes, macrófagos, leucócitos e abundantes fibras reticulares. As alterações morfológicas e fisiológicas que ocorrem no endométrio durante as fases do ciclo menstrual são controladas por vários hormônios (veja adiante).

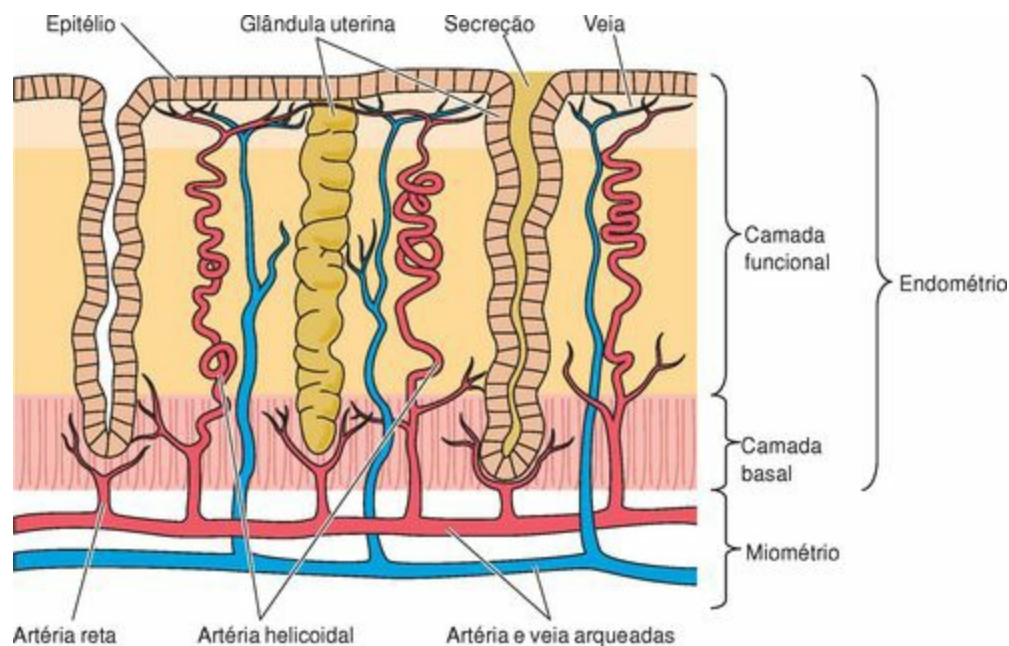


Figura 20-11 O endométrio uterino, mostrando as camadas basal e funcional. A camada basal é irrigada pelas artérias retas, enquanto a camada funcional é suprida por vasos espiralados denominados artérias helicoidais.

O endométrio é constituído por duas camadas (Fig. 20-11):

A camada **funcional**, uma espessa camada superficial que é descamada na menstruação

A camada **basal**, uma estreita camada profunda, cujas glândulas e células do tecido conjuntivo proliferam, e desta maneira, regeneram a camada funcional durante cada ciclo menstrual

A camada **funcional** é vascularizada por numerosas **artérias helicoidais** espiraladas, que têm origem nas **artérias arqueadas** do estrato vascular, localizado na camada média do miométrio. As artérias espiraladas dão origem a uma rica rede de capilares que suprem as glândulas e o tecido conjuntivo da camada funcional. Um outro conjunto de artérias, as **artérias retas**, também se originam das artérias arqueadas, mas estas são muito mais curtas e suprem apenas a camada basal.

Miométrio

O miométrio é constituído pelas camadas longitudinal interna, circular média e longitudinal externa de músculo liso.

A espessa parede muscular do útero, o miométrio, é constituída de *três camadas* de músculo liso. As camadas interna e externa e por fibras musculares lisas em disposição longitudinal, enquanto a *camada média* ricamente *vascularizada* contém principalmente feixes de músculo liso organizadas em disposição **circular**. Esta região, altamente vascularizada, contém as **artérias arqueadas** e é denominada **estrato vascular**. À medida que o útero se estreita em direção à cérvix, a quantidade de músculo liso diminui e este é substituído por tecido conjuntivo fibroso. Na cérvix, o miométrio é substituído por um tecido conjuntivo denso não modelado contendo fibras elásticas e somente um pequeno número de células musculares lisas dispersas.

O tamanho e o número das células musculares miométriais estão relacionados aos níveis de estrógeno. As células musculares lisas são maiores e mais numerosas durante a gravidez, quando os níveis de estrógenos estão altos; elas são menores após o término da menstruação, quando os níveis de estrógenos estão baixos. Quando os estrógenos estão ausentes, a musculatura miométrial atrofia, com algumas células sofrendo **apoptose**. Apesar de a maior parte do aumento do tamanho do útero durante a gravidez estar relacionada à **hipertrofia** de células musculares lisas, a população de células musculares lisas também aumenta, sugerindo que também ocorre **hiperplasia**. Entretanto, não está claro se o aumento no número de células resulta apenas da divisão das células musculares lisas ou também da diferenciação de células indiferenciadas em fibras musculares lisas.

O estímulo sexual provoca contrações moderadas do útero. Durante a menstruação, as contrações podem causar dor em algumas mulheres. Contrações rítmicas poderosas do útero grávidico durante o trabalho de parto expõem o feto do útero e, mais tarde, a placenta. O processo de contrações uterinas durante o trabalho de parto é provocado por ações hormonais:

Sob a influência do **hormônio corticotrófico**, o miométrio e as membranas fetais produzem **prostaglandinas**.

A neuro-hipófise libera o hormônio **ocitocina**.

As prostaglandinas e a ocitocina estimulam as contrações uterinas.

Depois do parto, a ocitocina continua a estimular as contrações uterinas, as quais impedem a perda excessiva de sangue do local do descolamento da placenta.

Serosa ou Adventícia Uterina

Como o útero está inclinado para frente e se apóia contra a bexiga, grande parte da sua porção anterior está coberta por uma adventícia (tecido conjuntivo sem revestimento epitelial); portanto, esta área é **retroperitoneal**. O fundo e a porção posterior do corpo estão cobertos por uma serosa, constituída por uma camada de células mesoteliais pavimentosas que repousam sobre o tecido conjuntivo frouxo ou areolar; por esta razão, esta área é intraperitoneal.

CORRELAÇÕES CLÍNICAS

A presença de tecido endometrial na pelve ou na cavidade peritoneal é denominada **endometriose**. Esta condição, muitas vezes dolorosa, pode causar dismenorréia e até mesmo infertilidade. A origem de tecido endometrial fora do útero não é conhecida, mas três teorias foram propostas. A **teoria da regurgitação** propõe que o fluxo menstrual escapa do útero através das tubas uterinas e penetra na cavidade peritoneal. A **teoria metaplásica** sugere que as células epiteliais do peritônio se diferenciam em células endometriais. A **teoria da disseminação vascular (linfática)** propõe que as células endometriais entram em canais vasculares (ou linfáticos) durante a menstruação e são distribuídas pelo sistema vascular sangüíneo (ou linfático). Este tecido endometrial extra-uterino também sofre mudanças cíclicas. A hemorragia proveniente deste tecido pode causar adesões e dor muito forte. Quando a endometriose não é curada, as vísceras pélvicas podem ficar enredadas em uma massa fibrótica, podendo causar esterilidade.

Cérvix (ou colo do útero)

A cérvix — extremidade terminal do útero — se projeta para dentro da vagina.

A cérvix é a extremidade terminal do útero que se projeta para dentro da vagina (Fig. 20-1). O lúmen da cérvix é revestido por um **epitélio simples cilíndrico mucossecrator**; entretanto, sua superfície externa, onde a cérvix se projeta para a vagina, é revestida por um **epitélio estratificado pavimentoso não-queratinizado** semelhante ao da vagina. A parede da cérvix é constituída principalmente por tecido conjuntivo denso não modelado contendo muitas fibras elásticas e somente algumas fibras musculares lisas. A mucosa cervical contém **glândulas cervicais** ramificadas. Embora a mucosa cervical se modifique durante o ciclo menstrual, ela não descama durante a menstruação.

No meio do ciclo menstrual, em torno da época da ovulação, as glândulas cervicais secretam um muco mais fluido que facilita a entrada dos espermatozóides no útero. Em outras épocas, incluindo durante a gravidez, a secreção das glândulas cervicais torna-se mais viscosa, formando um tampão de muco espesso no orifício da cérvix, prevenindo, desta maneira, a entrada de espermatozóides e microrganismos no útero. O hormônio **progesterona** regula as mudanças na viscosidade das secreções das glândulas cervicais.

Na época do parto, outro hormônio produzido pelo corpo lúteo, a **relaxina**, induz a lise de colágeno da parede cervical. Isto resulta no amolecimento da cérvix, facilitando, desta maneira, a dilatação cervical.

CORRELAÇÕES CLÍNICAS

A **técnica de Papanicolaou (esfregaço)** é uma ferramenta diagnóstica para a detecção de câncer cervical. Ela é realizada aspirando-se líquido cervical da vagina ou fazendo raspagens diretamente da cérvix. O tecido ou o líquido é preparado e corado em lâminas histológicas, e então examinado buscando identificar variações na população de células a fim de detectar anaplasia, displasia e carcinoma. O **carcinoma cervical** é um dos tipos mais comuns de câncer em mulheres, apesar de ser raro em mulheres virgens e em mulheres nulíparas (mulheres que não tiveram filhos). A incidência aumenta nas mulheres com múltiplos parceiros sexuais e nas com infecções por herpes. Quando ele se origina do epitélio estratificado pavimentoso não-queratinizado da ectocérvix, é denominado **carcinoma *in situ***. Quando ele é detectado pelo esfregaço de Papanicolaou neste estágio, geralmente pode ser tratado cirurgicamente com sucesso. Entretanto, quando não detectado precocemente, pode invadir outras áreas e desenvolver metástases, passando, então, para **carcinoma invasivo**, que apresenta um mau prognóstico.

Ciclo Menstrual

O ciclo menstrual é dividido nas fases menstrual, proliferativa ou estrogênica e secretora a progestacional.

Normalmente, o ciclo menstrual médio é de 28 dias. Embora os eventos sucessivos que constituem o ciclo ocorram continuamente, eles podem ser descritos em três fases: **fase menstrual**, **fase proliferativa** e **fase secretora** (Fig. 20-12).

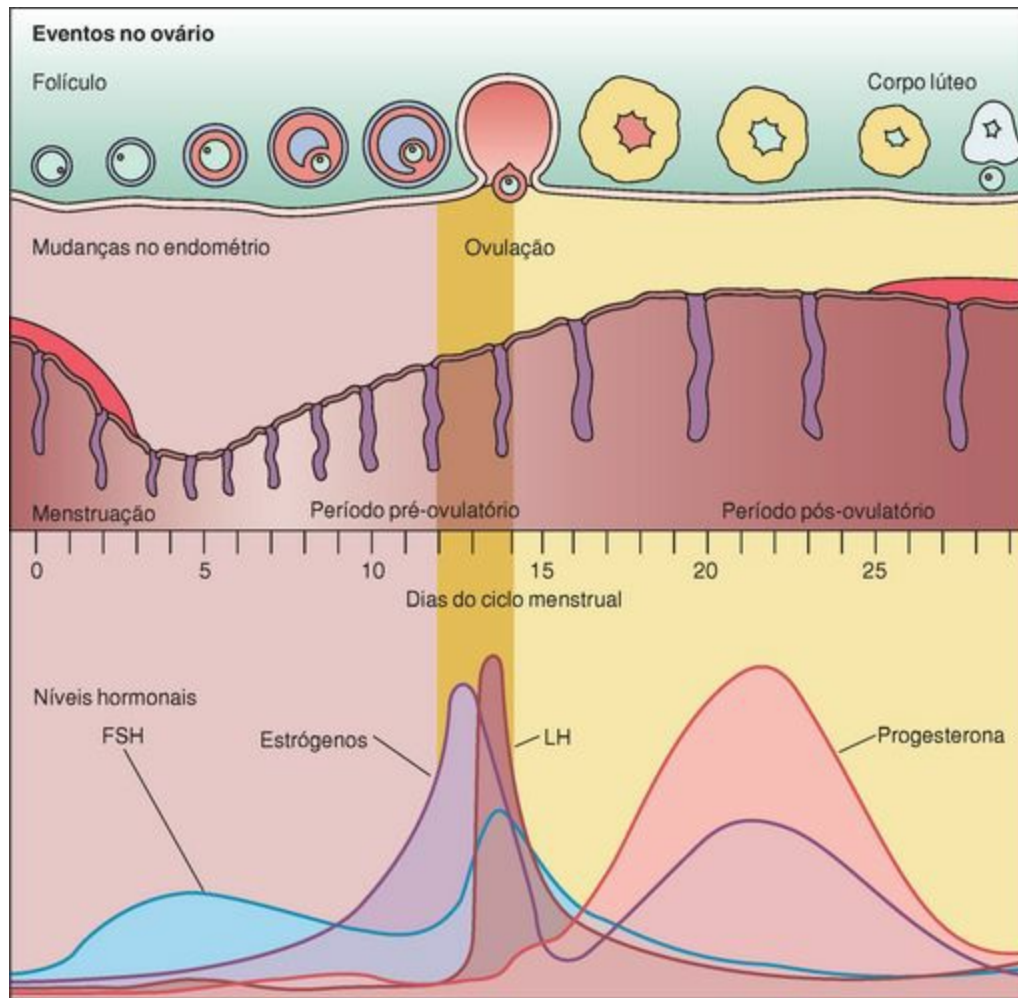


Figura 20-12 Correlação dos eventos do desenvolvimento folicular, ovulação, inter-relações hormonais e o ciclo menstrual. Observe que os níveis de estrógenos e hormônio luteinizante (LH) estão elevados no momento da ovulação. FSH, hormônio folículo-estimulante.

Fase Menstrual (Dias 1 a 4)

A fase menstrual do ciclo é caracterizada pela descamação da camada funcional do endométrio.

A **menstruação**, que começa no dia do início do sangramento do útero, ocorre quando não há fertilização. Neste caso, o corpo lúteo perde sua funcionalidade cerca de 14 dias após a ovulação, *reduzindo* conseqüentemente os níveis de **progesterona** e **estrógenos**.

Alguns dias antes do início do sangramento, a camada funcional do endométrio torna-se privada

de sangue porque as artérias espiraladas (helicoidais) apresentam constrições intermitentes. Depois de mais ou menos 2 dias, as artérias espiraladas tornam-se permanentemente contraídas, reduzindo o oxigênio da camada funcional, que leva à interrupção do funcionamento das glândulas, invasão de leucócitos, isquemia e a final **necrose da camada funcional**. Logo em seguida, as artérias espiraladas se dilatam novamente; entretanto, como estas artérias espiraladas ficaram enfraquecidas pelos eventos prévios, elas se rompem. O sangue liberado remove pedaços da camada funcional que são expelidos como uma **descarga hemorrágica (menstruação)**, que tem início no dia 1 do ciclo menstrual.

Apesar de toda a camada funcional do endométrio ser descamada, ela não se solta imediatamente por inteiro da parede; este processo continua durante 3 a 4 dias. Durante um período menstrual normal, aproximadamente 35 mL de sangue são perdidos, apesar de em algumas mulheres essa perda poder ser maior.

Antes e durante a fase menstrual, a camada basal do endométrio continua vascularizada pelas suas próprias artérias retas, permanecendo, assim, viável. As células basais das glândulas da camada basal começam a proliferar, e as células neoformadas migram para a superfície, dando início a reepitelialização da lesão de tecido conjuntivo do lúmen uterino. Estes eventos iniciam a fase proliferativa do ciclo menstrual.

Fase Proliferativa (Estrogênica) (Dias 4 a 14)

A fase proliferativa do ciclo menstrual é caracterizada pela reepitelialização do revestimento do endométrio e pela renovação da camada funcional.

A fase proliferativa (também chamada de fase estrogênica, por ocorrer ao mesmo tempo que o desenvolvimento dos folículos ovarianos) começa quando o fluxo menstrual cessa, em torno do dia 4, e continua até o dia 14. A fase proliferativa é caracterizada pela reepitelialização do revestimento do endométrio; reconstrução das glândulas, do tecido conjuntivo e das artérias espiraladas da lâmina própria; e renovação da camada funcional.

Durante esta fase, a camada funcional torna-se muito mais espessa (chegando a 2 a 3 mm) por causa da proliferação das células da base das glândulas, cujo suprimento sanguíneo se manteve intacto, e por isso não foram afetadas durante a fase menstrual. Como mencionado anteriormente, estas células são responsáveis pela formação do revestimento epitelial do útero, bem como pelo desenvolvimento de novas glândulas na camada funcional. Estas glândulas tubulosas são retas (ainda não se tornaram espiraladas), mas suas células começam a acumular glicogênio, assim como as células do estroma endometrial, que proliferam para renovar o estroma da camada funcional. As artérias espiraladas, que foram perdidas na fase menstrual, são reestruturadas, mas ainda não são muito espiraladas, e alcançam somente dois terços da camada funcional.

Por volta do 14º dia do ciclo menstrual (ovulação), a camada funcional do endométrio já foi totalmente restaurada, voltando ao seu estado anterior com todos os seus elementos constituintes, epitélio, glândulas, estroma e artérias espiraladas.

Fase Secretora (Progestacional) (Dias 15 a 28)

A fase secretora do ciclo menstrual é caracterizada pelo espessamento do endométrio como resultado do edema e do acúmulo do glicogênio secretado pelas glândulas endometriais altamente espiraladas.

A fase secretora começa após a ovulação. Durante esta fase, o endométrio continua a espessar-se como resultado do edema e das secreções ricas em glicogênio acumuladas pelas glândulas endometriais, o que faz com que elas se tornem altamente contorcidas e de aspecto saculado ou serrilhado. Os produtos de secreção são acumulados inicialmente na região basal do citoplasma das células que constituem as glândulas endometriais. À medida que mais produtos de secreção vão sendo produzidos, os grânulos de secreção se deslocam para a região apical e são liberados no lúmen da glândula. Este material rico em glicogênio será responsável pela nutrição do conceito antes da formação da placenta.

Grande parte das mudanças que resultam no espessamento do endométrio é atribuída à camada funcional, embora o lúmen das glândulas que estão localizadas na camada basal também esteja cheio de produto de secreção (Fig. 20-13). As artérias espiraladas da camada funcional alcançam o seu desenvolvimento máximo, tornando-se mais contorcidas e se estendendo por toda a camada funcional, por volta do 22º dia. Assim, neste ponto da fase secretora, o endométrio tem cerca de 5 mm de espessura.

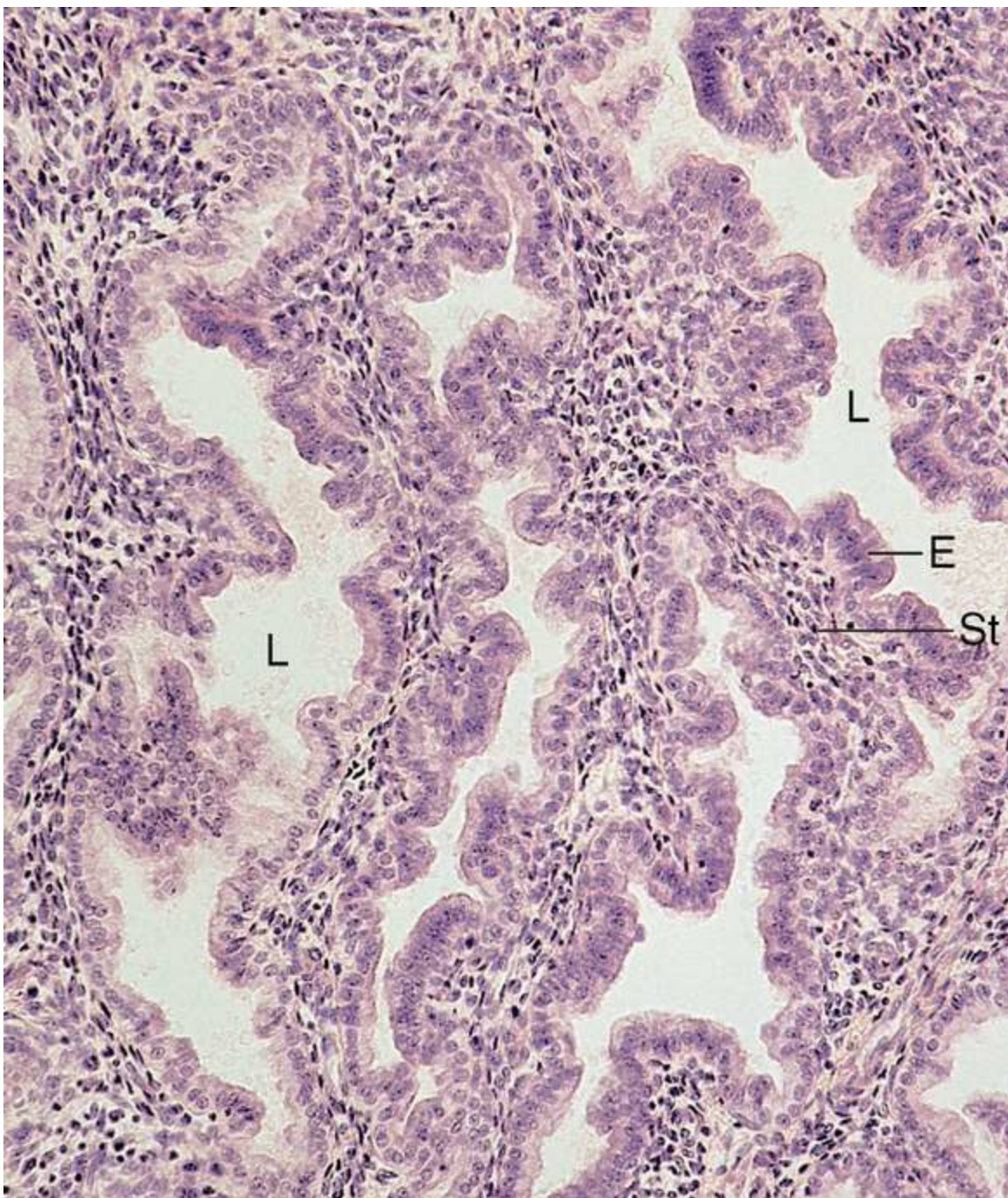


Figura 20-13 Fotomicrografia do endométrio (E) do útero na fase secretora (132×). Observe o lúmen (L) circundado por células do estroma (St).

A fase secretora completa o ciclo ao se aproximar do 28º dia, precedendo a fase menstrual de um novo ciclo menstrual.

Fertilização, Implantação e Desenvolvimento da Placenta

Fertilização, Implantação e Desenvolvimento da Placenta

Fertilização

A fertilização, a fusão do espermatozóide com o ovócito, ocorre na ampola da tuba uterina.

O ovócito e as células foliculares que o acompanham são transportados ao longo da tuba uterina através dos batimentos dos cílios das células ciliadas do epitélio de revestimento e pelas contrações rítmicas do músculo liso da tuba (Fig. 20-14). O fluido rico em nutrientes produzido pelas células intercalares do epitélio da mucosa do oviduto nutre o ovócito durante o seu trajeto para o útero.

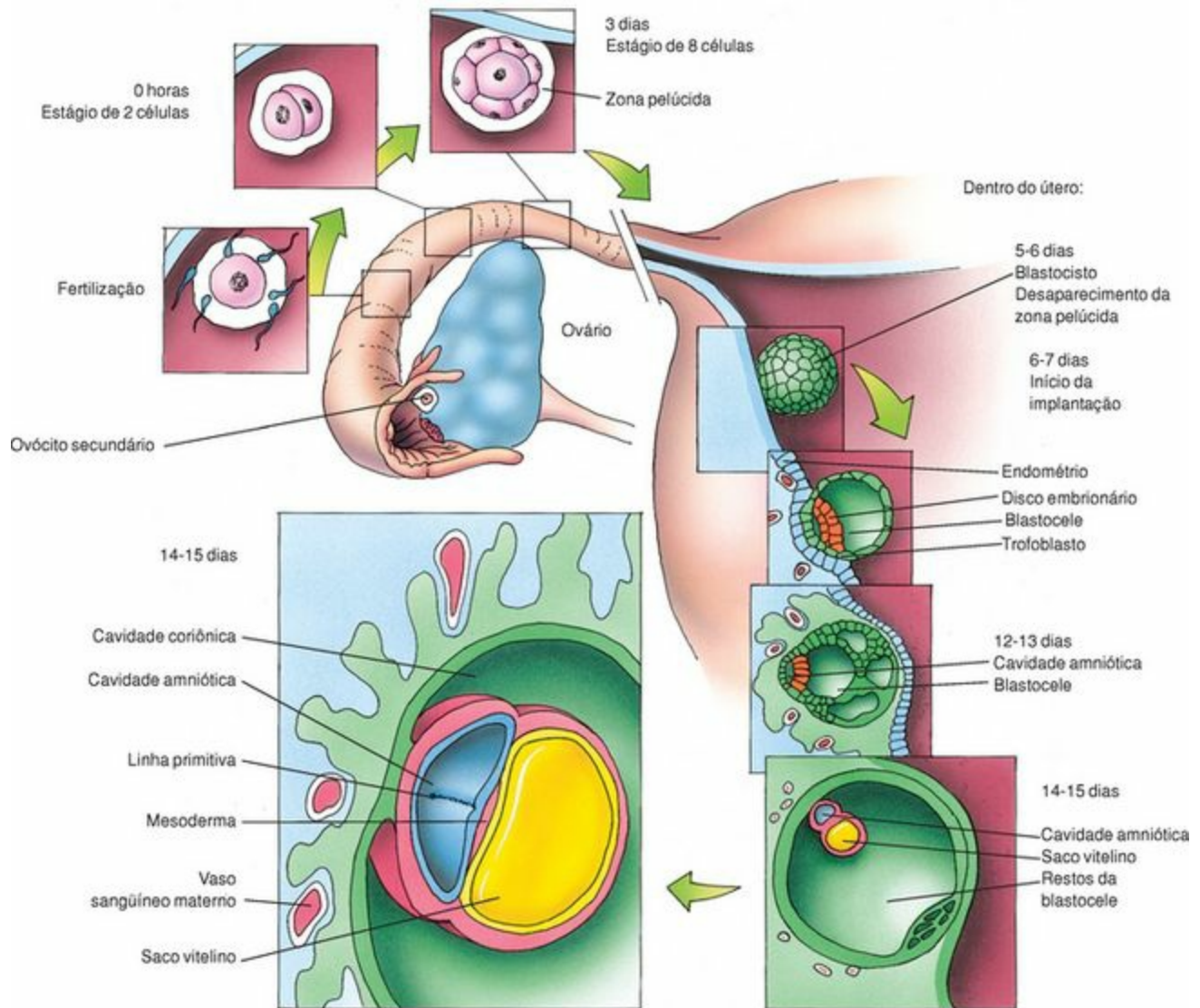


Figura 20-14 Processo de fertilização, formação do zigoto, mórula, desenvolvimento do blastocisto e implantação.

Os espermatozóides, introduzidos na vagina durante a relação sexual, atravessam a cérvix, o lúmen do útero, e chegam até a ampola para encontrar o ovócito secundário. A fertilização usualmente ocorre na ampola (Fig. 20-15). Neste momento, as células da coroa radiada ainda envolvem a **zona pelúcida** e o ovócito secundário.

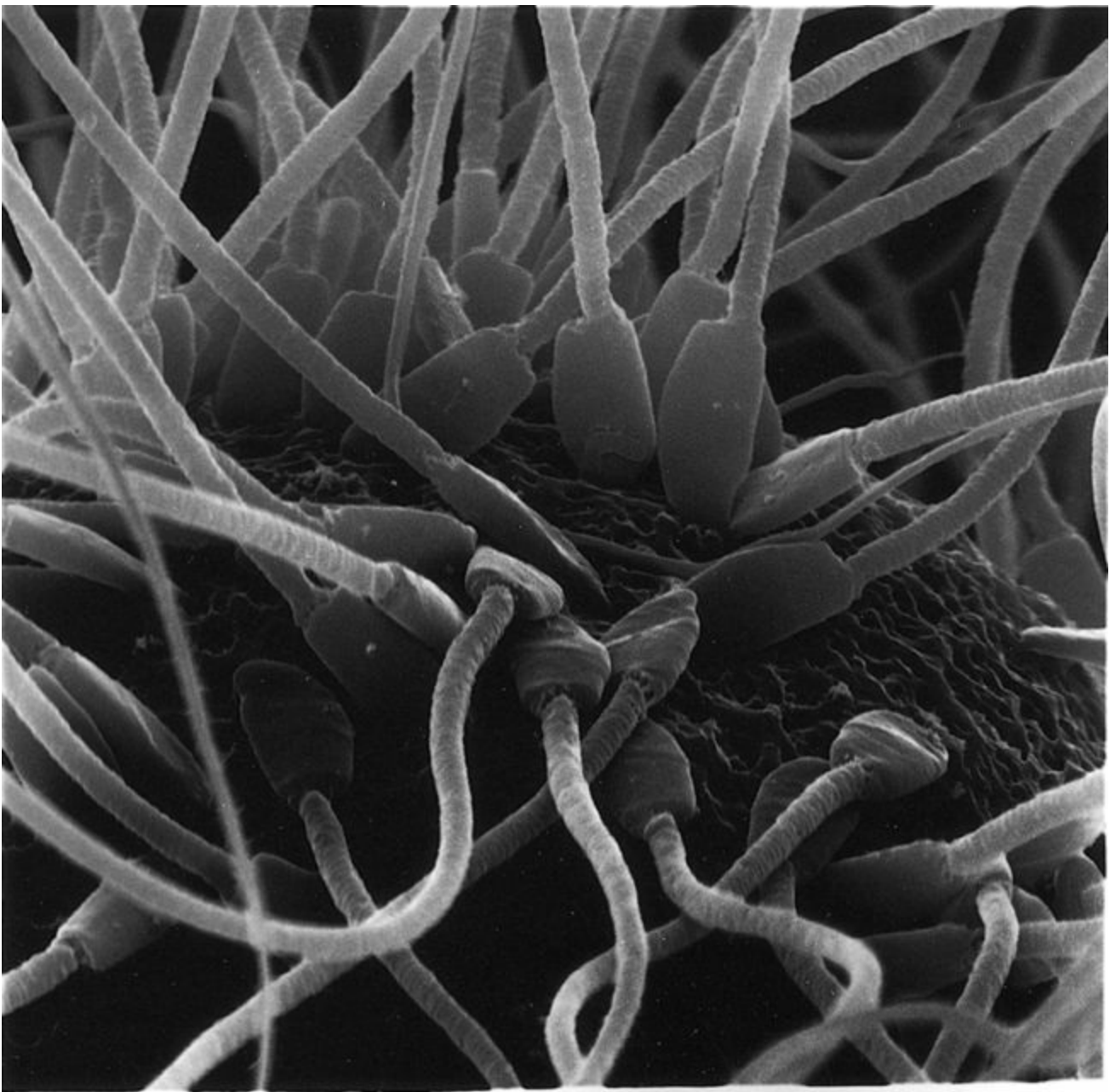


Figura 20-15 Eletromicrografia de varredura da fertilização (5.700×). Um grande número de espermatozoides tenta atravessar as células da coroa radiada, mas somente um único espermatozoide será capaz de fertilizar o ovócito.

(De Phillips DM, Shalgi R, Dekel N: Mammalian fertilization as seen with the scanning electron microscope. Am J Anat 174:357-372, 1985.)

As moléculas ZP3 da zona pelúcida têm duas regiões: (1) o receptor para espermatozoides, que reconhece proteínas integrais da membrana plasmática do espermatozoide, e (2) a outra região da molécula de ZP3 que se liga a proteínas receptoras localizadas na cabeça do espermatozoide, desencadeando a **reação acrossômica**. Essa reação resulta na liberação das enzimas acrossômicas na zona pelúcida. As enzimas liberadas, especialmente a enzima **acrosina** ligada à membrana acrossômica interna, digerem a zona pelúcida, permitindo que o movimento flagelar do espermatozoide o impulsione em direção ao ovócito. Uma vez que o espermatozoide tenha penetrado toda a espessura da zona pelúcida, ele entra no **espaço perivitelino**, localizado entre a zona pelúcida

e a membrana plasmática do ovócito, e pode chegar ao ovócito.

O contato entre o espermatozóide e o ovócito é responsável pela **reação cortical**, a qual previne a **polispermia**, o processo pelo qual mais de um espermatozóide se funde com o ovócito. A reação cortical tem um componente rápido e outro lento. O **componente rápido** envolve uma mudança no potencial de repouso da membrana do ovócito, que previne o contato entre o ovócito e outro espermatozóide. Esta alteração do potencial de membrana dura apenas alguns minutos. O **componente lento** envolve a liberação do conteúdo de numerosos grânulos corticais, localizados no citoplasma do ovócito, no espaço perivitelino. As enzimas dos grânulos corticais atuam na hidrólise das moléculas ZP3, os receptores para espermatozoides na zona pelúcida, prevenindo, desta maneira, que outros espermatozoides alcancem o ovócito.

Neste momento, a entrada do núcleo do espermatozóide induz o ovócito secundário a retomar e completar sua segunda divisão meiótica. Isto resulta em uma divisão desigual do citoplasma, formando duas células haplóides, o **óvulo** e o **segundo corpúsculo polar**. O núcleo do óvulo (**pronúcleo feminino**) funde-se com o núcleo do espermatozóide (**pronúcleo masculino**), formando um zigoto com o número diplóide de cromossomas e assim completando o evento da fertilização.

O espaço de tempo entre a ovulação e a fertilização é cerca de 24 horas. Quando a fertilização não ocorre durante este período, o ovócito degenera e é fagocitado pelos macrófagos.

Implantação

A implantação é o processo que ocorre quando o blastocisto se insere no endométrio uterino.

Enquanto o zigoto continua sua jornada através da tuba uterina em direção ao útero, ele sofre numerosas divisões mitóticas, tornando-se uma massa esférica de células denominada **mórula** (Fig. 20-14). Com subseqüentes divisões e modificações, a mórula é transformada em um **blastocisto**, constituído por uma bola oca de células, cujo lúmen contém um fluido viscoso e algumas células em um dos pólos. As células periféricas constituem o denominado **trofoblasto**, e as células presas dentro do blastocisto constituem o denominado **embrioblasto**. O blastocisto penetra na cavidade uterina cerca de 4 a 6 dias após a fertilização, e no 6º ou 7º dia começa a alojar-se na parede uterina, um processo denominado **implantação**. As células do trofoblasto do blastocisto estimulam a transformação das **células do estroma endometrial**, de formato estrelado, em **células decíduais**, pouco coradas, cujo glicogênio armazenado provavelmente promove a nutrição para o embrião em desenvolvimento.

O embrioblasto dá origem ao embrião, enquanto que as **células do trofoblasto** dão origem à porção embrionária da placenta. As células do trofoblasto proliferam rapidamente, formando uma camada interna de células individuais, as quais são mitoticamente ativas e formam o chamado **citotrofoblasto**, e um sincício externo, mais espesso, formado por uma massa multinucleada que não sofre mitose, denominada **sinciciotrofoblasto**.

O **citotrofoblasto** prolifera, e as novas células se fundem ao sinciciotrofoblasto. Conforme o sinciciotrofoblasto aumenta de tamanho, em meio à sua estrutura vão se formando vacúolos que coalescem em grandes espaços abirrínticos, denominados **lacunas**. O crescimento contínuo do sincício erode o endométrio. Este processo permite que o blastocisto penetre profundamente na parede do endométrio, e, por volta do 11º dia de gestação, o epitélio do endométrio cobre o local da implantação.

Desenvolvimento da Placenta

A placenta é um tecido vascularizado derivado tanto do endométrio uterino, como também do embrião em desenvolvimento.

A contínua erosão do endométrio, altamente vascularizado, pelo **sinciciotrofoblasto**, também provoca erosão dos vasos sanguíneos maternos. O sangue destes vasos deságua nas lacunas do sinciciotrofoblasto que envolvem o embrião. Desta maneira, o sangue materno promove a nutrição para o embrião em desenvolvimento. Com maiores crescimento e desenvolvimento, a **placenta** começa a ser formada, resultando na separação entre o sangue do embrião em desenvolvimento do sangue da mãe (sangue materno). Das demais células do trofoblasto desenvolve-se o **córion**, o qual evolui formando a **placa coriônica**, que dá origem aos **vilos coriônicos** (Fig. 20-16).

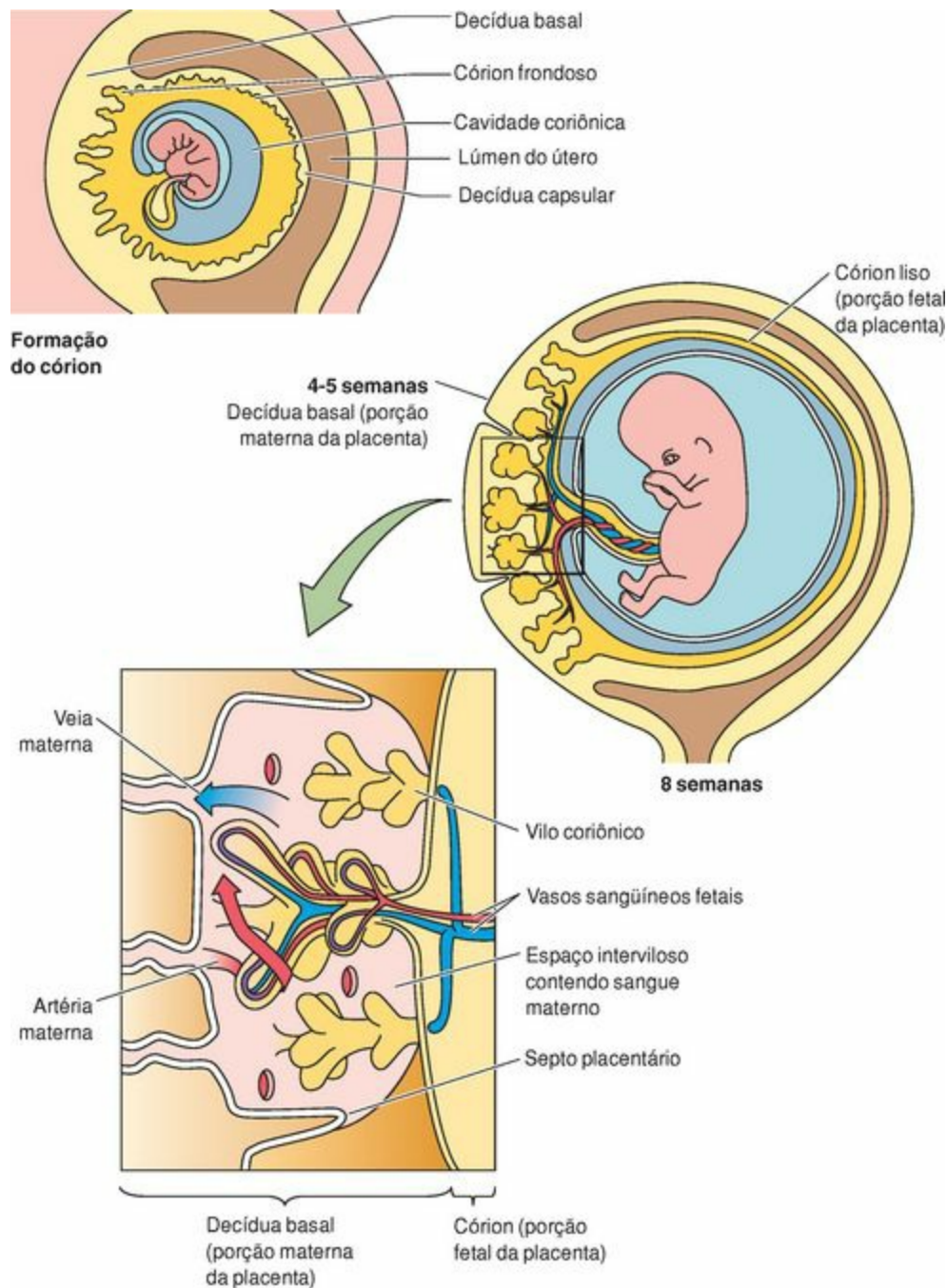


Figura 20-16 Formação do cório e da decídua; o *destaque* mostra a circulação dentro da

placenta.

O desenvolvimento do trofoblasto estimula mudanças no endométrio adjacente, alterando-o para dar início à formação da porção materna da placenta. Este tecido materno modificado, denominado **decídua**, é subdividido em três regiões:

A **decídua capsular**, situada entre o lúmen do útero e o embrião em desenvolvimento

A **decídua basal**, situada entre o embrião em desenvolvimento e o miométrio

A **decídua parietal**, que constitui o restante da decídua

Inicialmente, todo o embrião está envolvido pela decídua e é nutrido por ela. A região do **córion** em contato com a decídua capsular forma curtos vilos insignificantes, permanecendo, desta maneira, com uma superfície lisa; esta região do **córion** é denominada **córion liso**. Porém, a região da decídua basal torna-se altamente vascularizada pelos vasos sanguíneos maternos; e é nesta região que a placenta se desenvolve. A região da placa coriônica em contato com a decídua basal forma extensos vilos coriônicos, denominados **vilos primários**; por isso, esta região do **córion** é denominada **córion viloso** ou **córion frondoso**.

Os vilos primários são constituídos por sinciciotrofoblasto e citotrofoblasto. Com o desenvolvimento subsequente, células mesenquimais extraembrionárias penetram no centro dos vilos primários, convertendo-os em **vilos secundários** (Fig. 20-17). O tecido conjuntivo do vilo secundário torna-se vascularizado através de extensas redes de capilares, que estão ligadas ao suprimento vascular em desenvolvimento do embrião.

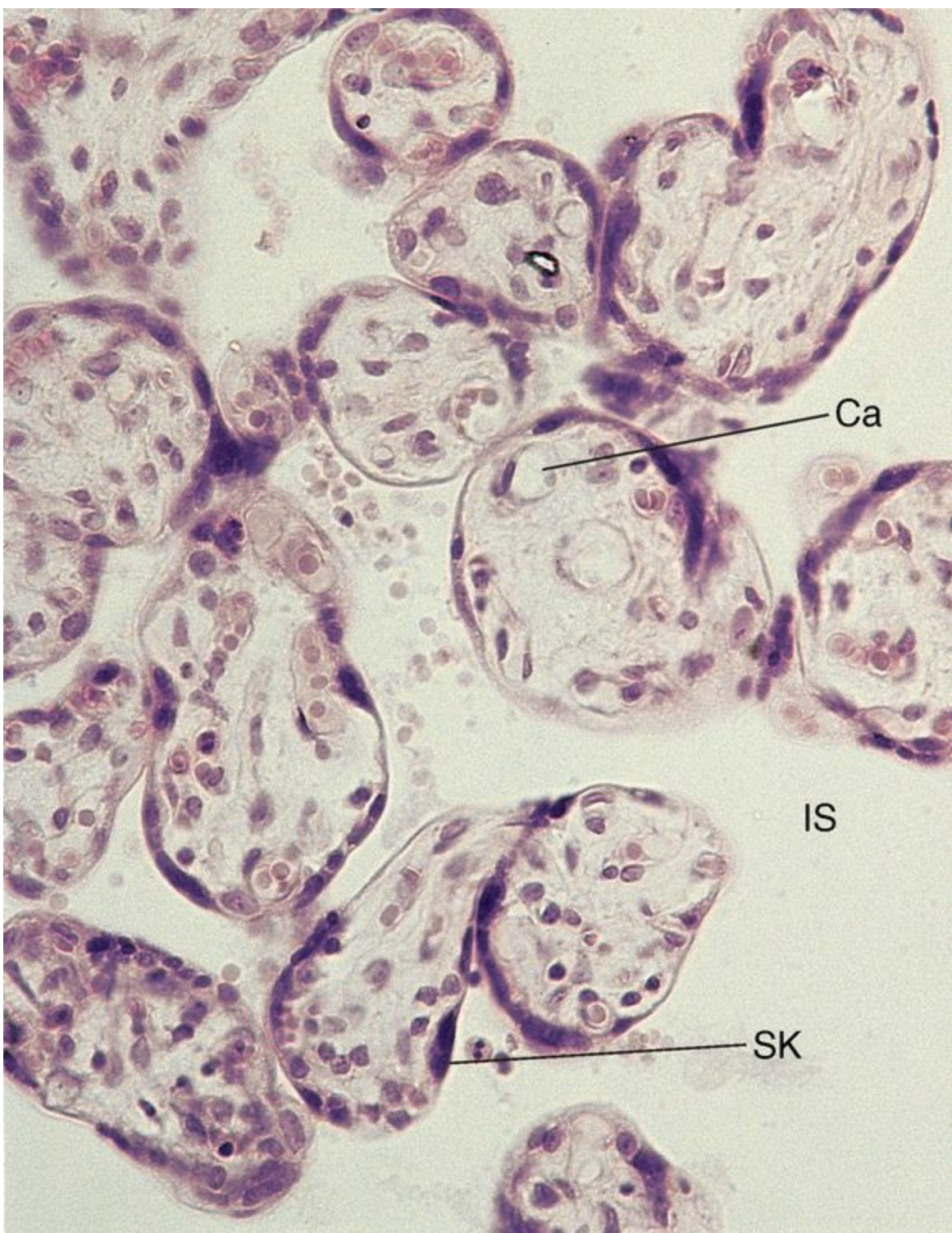


Figura 20-17 Fotomicrografia de cortes transversais de vilos coriônicos da placenta (270×). Observe o citotrofoblasto e o sinciotrofoblasto revestindo a vilosidade coriônica. Ca, capilar; IS, espaço intervilloso; SK, nó sincicial.²

Conforme o desenvolvimento continua, a população de células do citotrofoblasto diminui, porque estas células se fundem ao sincício e contribuem para o seu crescimento. As lacunas do sinciotrofoblasto se fundem, convertendo-se em amplos espaços que se tornam os **espaços intervillosos**, que são divididos em regiões menores pelos **septos placentários**, extensões da decídua. Os vilos secundários se projetam nestes espaços vasculares e são envolvidos por sangue materno, que é lançado nas lacunas e em seguida drenado delas através dos vasos sangüíneos

maternos da decídua basal.

A maioria dos vilos não está ancorada na decídua basal, mas fica suspensa no sangue materno dos espaços intervilosos, semelhantes a raízes de vegetais crescidos em ambiente hidropônico; estes são denominados **vilos livres**. Os vilos ancorados na decídua basal são denominados **vilos de ancoragem**. Os capilares dos vilos livres e de ancoragem estão próximos à superfície dos vilos e são separados do sangue materno por uma pequena quantidade de tecido conjuntivo e pelo sinciciotrofoblasto que reveste os vilos secundários. Assim, o sangue materno e o sangue fetal não se misturam; em vez disso, os nutrientes e o oxigênio do sangue materno se difundem através do sinciciotrofoblasto, tecido conjuntivo e células endoteliais dos capilares dos vilos, alcançando o sangue fetal. Essas estruturas formam a **barreira placentária**. Certas substâncias, como água, oxigênio, dióxido de carbono, pequenas moléculas, algumas proteínas, lipídios, hormônios, drogas e alguns anticorpos (especialmente a imunoglobulina G), podem atravessar a barreira placentária, enquanto a maioria das macromoléculas não consegue.

Além de ser um local onde ocorrem trocas de substâncias nutrientes, catabólitos e gases, entre o sangue materno e fetal, a placenta (especialmente o sinciciotrofoblasto) atua como um órgão endócrino, secretando **hCG**, **tireotrofina coriônica**, **progesterona**, **estrógeno** e **somatomamotrofina coriônica** (um hormônio promotor do crescimento e lactogênico). Além disso, as células do tecido conjuntivo do estroma da decídua forma as **células decíduais**, que crescem e sintetizam **prolactina** e **prostaglandinas**.

CORRELAÇÕES CLÍNICAS

O blastocisto normalmente se implanta no terço superior da parede anterior ou posterior do útero e é nesta localização que a placenta irá começar a se desenvolver. Ocasionalmente, em uma de 200 gestações, a implantação ocorre na parte inferior do útero, próximo à cervix, onde o endométrio é muito fino e o tecido conjuntivo do estroma é muito denso. Quando a placenta começa a se desenvolver e aumentar o seu tamanho, ela cobre parcialmente ou completamente a abertura da cervix, o que não faz do parto normal uma boa opção. Esta condição é classificada como **placenta prévia** e usualmente necessita da retirada do bebê através de uma cesariana.

A vagina, uma bainha fibromuscular, é constituída de três camadas: mucosa, túnica muscular e adventícia.

A vagina é um órgão tubular fibromuscular, com 8 a 9 cm de comprimento, ligada ao útero por sua porção proximal e ao vestíbulo da genitália externa por sua porção distal. A vagina é constituída por três camadas: **mucosa, túnica muscular e adventícia**.

O lúmen da vagina é revestido por um espesso **epitélio estratificado pavimentoso não-queratinizado** (150 a 200 µm de espessura), embora algumas células superficiais contenham queratoalina. As células de Langerhans do epitélio atuam apresentando antígenos para os linfócitos T situados nos linfonodos inguinais. As células epiteliais são estimuladas por estrógenos a sintetizar e armazenar grandes depósitos de glicogênio, que é liberado no lúmen quando as células epiteliais da vagina descamam. A flora bacteriana vaginal, de ocorrência natural, metaboliza o glicogênio, formando **ácido láctico**, o qual é responsável pelo baixo pH no lúmen vaginal, especialmente na metade do ciclo menstrual. O pH baixo também ajuda a diminuir a invasão por patógenos. A **lâmina própria** da vagina é constituída por tecido conjuntivo frouxo fibroelástico contendo um rico suprimento vascular na região mais profunda. Ela também contém numerosos linfócitos e neutrófilos, que alcançam o lúmen atravessando os espaços intercelulares durante certos períodos do ciclo menstrual, onde eles participam nas respostas imunológicas. Embora a vagina não contenha glândulas, há um aumento no fluido vaginal durante o estímulo, excitação e relação sexual, que atua como um lubrificante do seu epitélio de revestimento. Este fluido provém do transudato, presente na lâmina própria, associado a secreções das glândulas da cérvix.

A túnica **muscular** da vagina é constituída por células musculares lisas organizadas de modo que os feixes da superfície externa, predominantemente longitudinais, se misturam com os feixes próximos do lúmen, dispostos de uma forma mais circular. Um esfíncter muscular, composto por fibras musculares estriadas esqueléticas, circunda a abertura externa da vagina.

A **adventícia** da vagina é constituída por tecido conjuntivo frouxo fibroelástico, que se prende às estruturas que a circundam. A adventícia contém um rico suprimento vascular com um vasto plexo venoso e feixes nervosos derivados dos nervos esplâncnicos pélvicos.

GENITÁLIA EXTERNA

A genitália externa (ou vulva) é constituída pelos grandes lábios, pequenos lábios, vestíbulo e clitóris.

Os **grandes lábios** são duas pregas de pele contendo tecido adiposo e uma delgada camada de músculo liso. Estas estruturas são homólogas ao escroto dos homens, onde a camada de músculo liso corresponde ao músculo dartos do escroto. A superfície externa dos grandes lábios é revestida por pêlos grossos, mas não há pêlos na sua superfície interna lisa. Numerosas glândulas sudoríparas e sebáceas abrem-se em ambas as superfícies.

Os **pequenos lábios**, localizados medialmente e logo abaixo dos grandes lábios, são homólogos da superfície uretral do pênis do homem. Os pequenos lábios são duas pequenas pregas de pele destituída de folículos pilosos e de tecido adiposo. Seu eixo é constituído por um tecido conjuntivo frouxo de aspecto esponjoso contendo fibras elásticas organizadas em rede. Eles contêm numerosas glândulas sebáceas e são ricamente supridos por vasos sangüíneos e terminações nervosas.

A fenda situada entre os pequenos lábios direito e esquerdo constitui o **vestíbulo**, um espaço que recebe secreções das **glândulas de Bartholin**, um par de glândulas secretoras de muco, e de muitas outras pequenas **glândulas vestibulares menores**. Também estão localizados no vestíbulo os orifícios da uretra e da vagina. Nas virgens, o orifício da vagina é estreitado por uma prega da mucosa vaginal, formada por tecido conjuntivo vascularizado revestido por epitélio, denominada **hímen**.

O **clitóris** está localizado superiormente, entre as pregas dos pequenos lábios, onde os dois pequenos lábios se unem para formar o prepúcio sobre o topo da **glândula clitoridiana**. O **clitóris**, o homólogo feminino do pênis, é revestido por epitélio estratificado pavimentoso não-queratinizado e é constituído por dois **corpos eréteis** contendo numerosos vasos sangüíneos e nervos sensoriais, incluindo corpúsculos de Meissner e de Pacini, que são sensíveis durante a excitação sexual.

GLÂNDULAS MAMÁRIAS

As glândulas mamárias são glândulas tubuloalveolares compostas constituídas por 15 a 20 lobos que se irradiam do mamilo e estão separados uns dos outros por tecido adiposo e tecido conjuntivo denso.

As glândulas mamárias secretam leite, um fluido contendo proteínas, lipídios e lactose, bem como linfócitos e monócitos, anticorpos, sais minerais e vitaminas lipossolúveis, de modo a promover a nutrição adequada para o recém-nascido.

Em ambos os sexos, as glândulas mamárias se desenvolvem da mesma maneira e tem a mesma estrutura até a puberdade, quando mudanças nas secreções hormonais nas mulheres provocam um maior desenvolvimento e mudanças estruturais dentro das glândulas. A secreção de **estrógenos** e **progesterona** pelos ovários (e, mais tarde, pela placenta) e de **prolactina**, pelas células acidófilas da adeno-hipófise, dão início ao desenvolvimento de **lóbulos** e **dúctulos terminais**. O desenvolvimento completo da porção ductal da mama necessita de **glicocorticóides** e ainda da ativação subsequente pela **somatotrofina**.

Concomitantemente com estes eventos, há um aumento do tecido conjuntivo e do tecido adiposo dentro do estroma, causando o crescimento da glândula. O desenvolvimento completo ocorre em torno dos 20 anos de idade, havendo pequenas mudanças cíclicas durante cada período menstrual, enquanto grandes mudanças ocorrem durante a gravidez e na lactação. Em torno dos 40 anos de idade, as porções secretoras, bem como alguns dos ductos e dos elementos do tecido conjuntivo da mama, começam a sofrer atrofia, e elas continuam este processo durante a menopausa.

As glândulas mamárias são classificadas como **glândulas tubuloalveolares compostas**, constituídas por 15 a 20 lobos, que se irradiam do mamilo e estão separados uns dos outros por tecido adiposo e tecido conjuntivo denso. Cada lobo é drenado por seu **ducto lactífero**, que vai direto para o **mamilo**, onde se abre na superfície. Antes de alcançar o mamilo, cada ducto se dilata para formar um **seio lactífero**, que armazena leite, e depois se estreita antes de atravessar todo o mamilo.

Glândulas Mamárias em Repouso (Sem Atividade Secretora)

Os alvéolos não estão desenvolvidos na glândula mamária em repouso.

As glândulas mamárias em repouso, ou sem atividade secretora, da mulher não-grávida têm a mesma estrutura básica que as glândulas mamárias em lactação (ativas), exceto que elas são menores e não apresentam alvéolos desenvolvidos, o que apenas ocorre durante a gravidez. Próximo à abertura do mamilo, os ductos galactóforos são revestidos por um epitélio estratificado pavimentoso queratinizado. O seio lactífero e o ducto galactóforo que chegam a ele são revestidos por epitélio estratificado cúbico, enquanto os ductos menores que chegam aos ductos galactóforos são revestidos por um epitélio simples cilíndrico. Células mioepiteliais estreladas, localizadas entre o epitélio e a lâmina basal, também envolvem os alvéolos em desenvolvimento e tornam-se funcionais durante a gravidez.

Glândulas Mamárias Lactantes (Ativas)

Durante a gravidez, as porções terminais dos ductos se ramificam, crescem e desenvolvem-se em unidades secretoras denominadas alvéolos.

As glândulas mamárias são ativadas por picos elevados de **estrógenos** e **progesterona** durante a gravidez, tornando-se glândulas lactantes produtoras de leite para o recém-nascido. Neste período, as porções terminais dos ductos se ramificam e crescem, e os alvéolos se desenvolvem e amadurecem (Fig. 20-18). Com o decorrer da gravidez, as mamas crescem como resultado da hipertrofia do parênquima glandular e ingurgitamento com **coloostro**, um fluido rico em proteínas, em preparação para o recém-nascido. Alguns dias após o nascimento, quando a secreção de estrógenos e progesterona já diminuiu, a **prolactina**, secretada pelas células acidófilas da adeno-hipófise, ativa a secreção de leite, que substitui o coloostro.

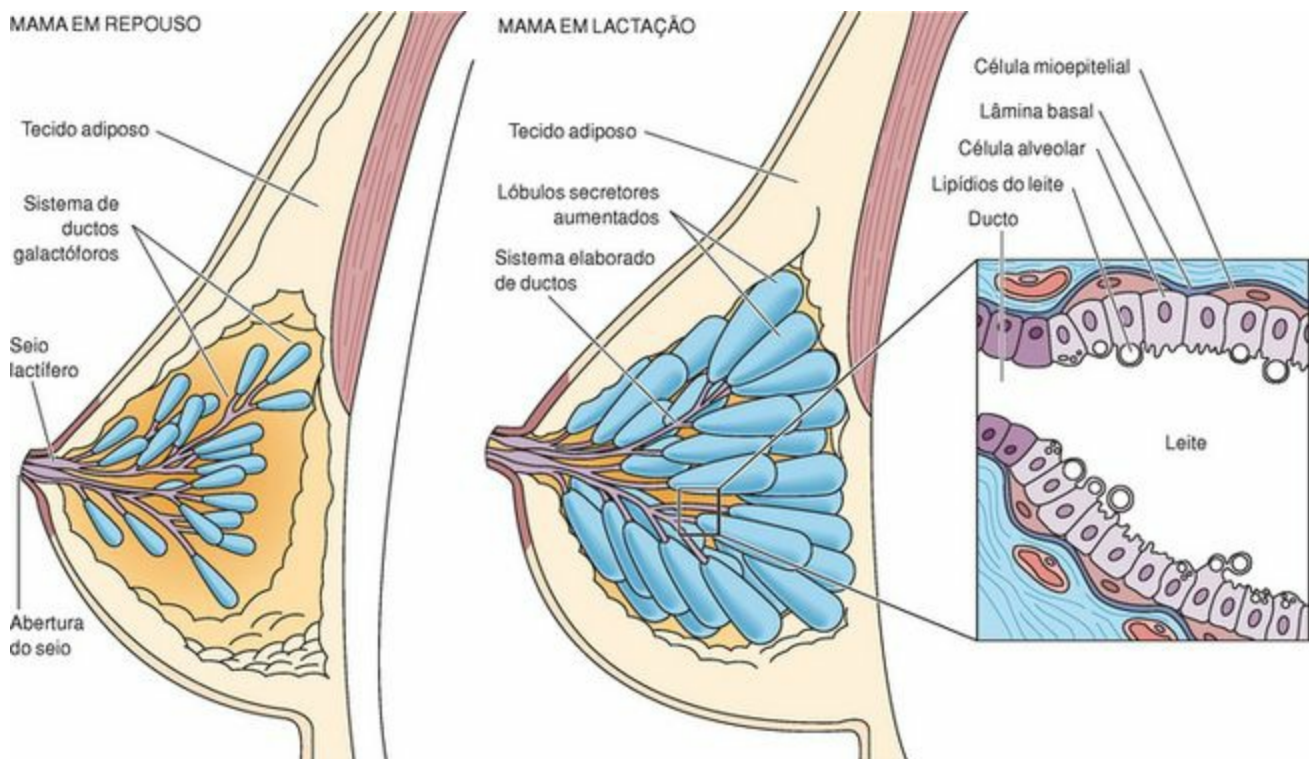


Figura 20-18 Comparação das diferenças entre uma glândula mamária em repouso e uma em lactação. O *destaque* mostra um corte transversal de um alvéolo e de um ducto da glândula mamária ativa.

Os **alvéolos** das glândulas mamárias lactantes (ativas) são constituídos por células cubóides parcialmente envolvidas por uma rede de células mioepiteliais. Estas células secretoras possuem REG e mitocôndrias abundantes, vários aparelhos de Golgi, muitas gotículas lipídicas e numerosas vesículas de secreção (Fig. 20-19) contendo caseínas (proteínas do leite) e lactose. Entretanto, nem todas as regiões do lóbulo estão no mesmo estágio de produção, porque diferentes alvéolos apresentam vários graus de preparação para a síntese de substâncias do leite (Fig. 20-20).

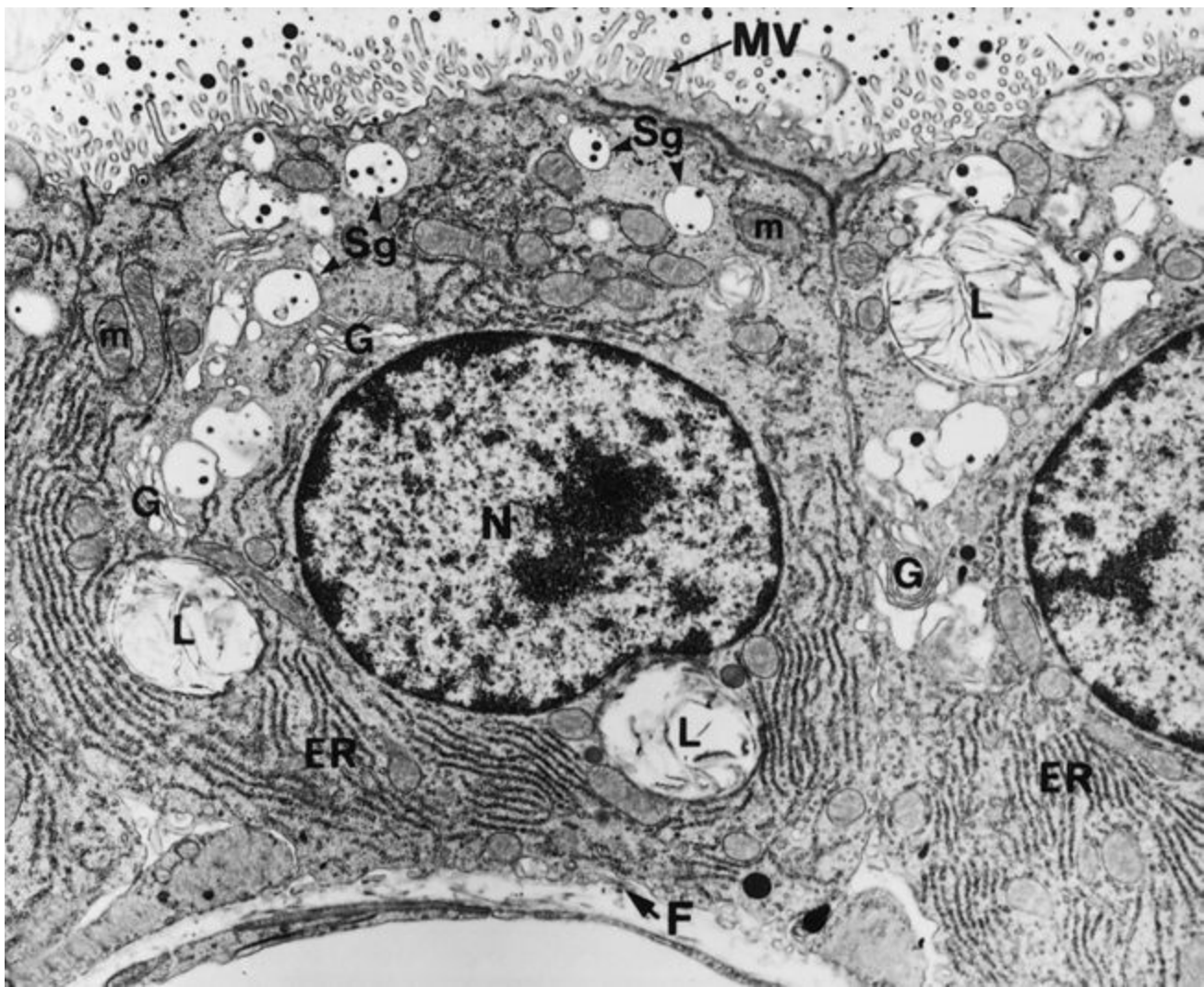


Figura 20-19 Eletromicrografia de uma célula alveolar da glândula mamária em lactação de rato (9.000×). Observe as grandes gotículas lipídicas (L), abundante retículo endoplasmático granular (ER) e o aparelho de Golgi (G). F, pregas da membrana plasmática de superfície basal; m, mitocôndrias; MV, microvilos; Sg, grânulos de secreção.

(De Clermont Y, Xia I, Rambourg A, et al: Structure of the Golgi apparatus in stimulated and non-stimulated acinar cells of mammary glands of the rat. Anat Rec 237:308-317, 1993.)

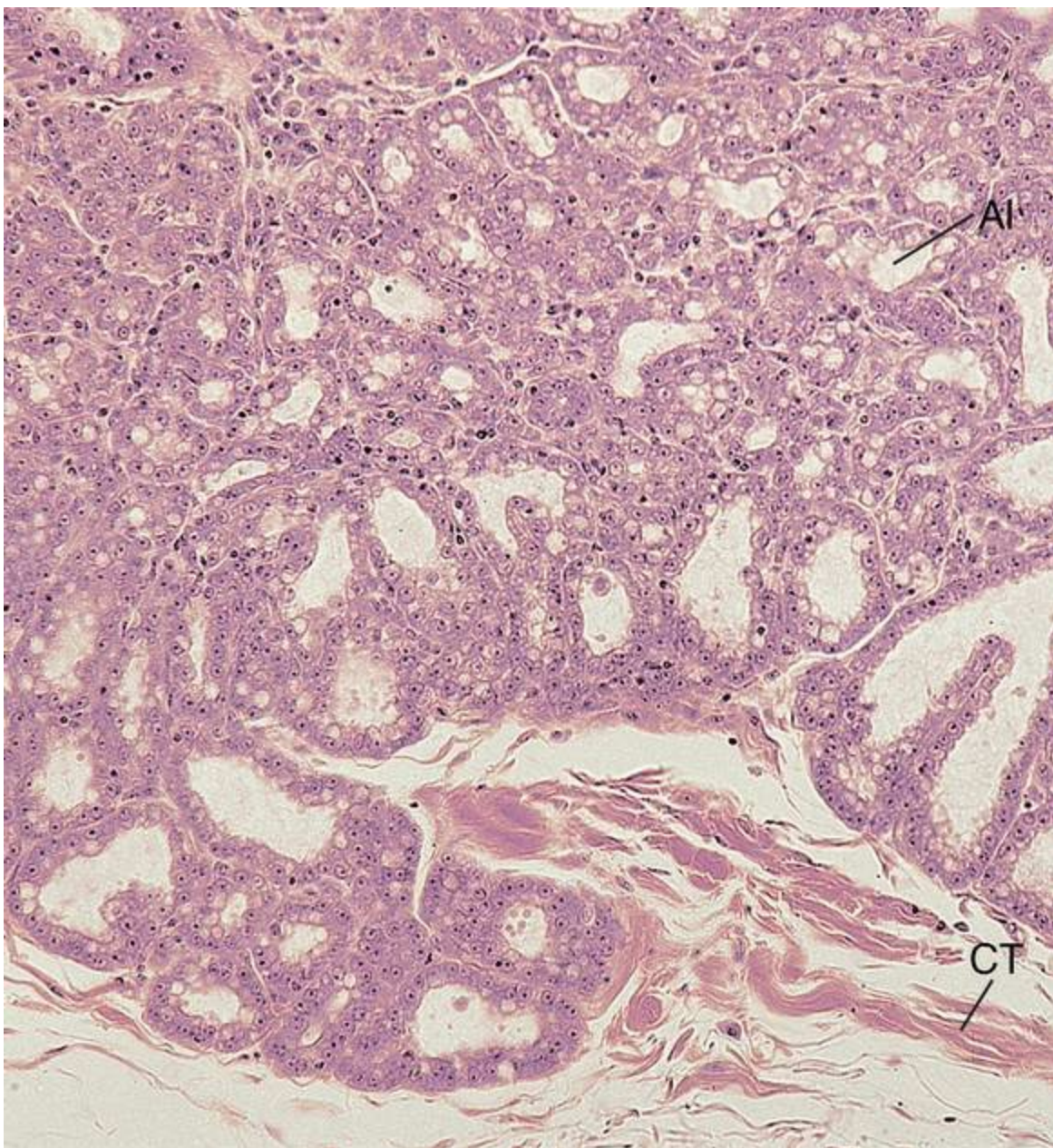


Figura 20-20 Fotomicrografia da glândula mamária humana (132×). Observe os alvéolos aglomerados (Al), e note que as várias regiões deste lóbulo da glândula estão em diferentes estágios do processo de secreção. CT, tecido conjuntivo.

As secreções das células alveolares são de dois tipos: lipídios e proteínas.

Os **lipídios** são armazenados na forma de gotículas citoplasmáticas. Eles são liberados pelas células secretoras, possivelmente pelo modo **apócrino** de exocitose, enquanto pequenas gotículas coalescem formando gotículas cada vez maiores que se movem para a região apical da célula. Chegando à região apical da célula, elas se projetam no lúmen alveolar como bolhas citoplasmáticas; finalmente, estas bolhas contendo gotículas lipídicas se destacam da superfície celular apical e se tornam parte do produto de secreção. Cada bolha consiste então em uma gotícula lipídica central circundada por uma estreita borda de citoplasma e delimitada por uma membrana.

As **proteínas** sintetizadas por estas células secretoras são liberadas pelas células através do modo **merócrino** de exocitose, de maneira muito semelhante à que se esperaria de outras células que

sintetizam e liberam proteínas no meio extracelular.

Aréola e Mamilo

A aréola é a pele circular, altamente pigmentada, localizada no centro da mama. Ela contém nas suas bordas glândulas sudoríparas e sebáceas, bem como as **glândulas areolares (de Montgomery)**, que se assemelham tanto às glândulas sudoríparas quanto às glândulas mamárias. No centro da aréola fica localizado o mamilo, uma protuberância revestida por epitélio estratificado pavimentoso queratinizado contendo as aberturas terminais dos ductos galactóforos. Nas mulheres de pele clara, a cor rosada do mamilo é resultante da cor do sangue presente na rica rede de vasos sangüíneos localizados dentro das longas papilas dérmicas situadas junto da superfície. Durante a gravidez, a cor torna-se mais escura por causa do aumento da pigmentação da aréola e do mamilo.

O centro do mamilo é constituído por tecido conjuntivo denso com abundantes fibras elásticas ligadas à pele adjacente ou entrelaçadas no tecido conjuntivo, e muitas células musculares lisas. O enrugamento da pele do mamilo resulta da fixação das fibras elásticas. O grande número de fibras musculares lisas está organizado de duas maneiras: circularmente em torno do mamilo e longitudinalmente se irradiando ao longo do eixo maior do mamilo. A contração destas fibras musculares é responsável pela ereção do mamilo.

CORRELAÇÕES CLÍNICAS

As mães que não podem **amamentar** seus filhos dentro de um horário regular são propensas a apresentar uma má lactação. Isto pode motivar a decisão de interromper totalmente a amamentação, o que resulta no fato de a criança ser privada da imunidade passiva conferida pelos anticorpos vindos da mãe. O **câncer de mama**, a segunda maior causa de morte relacionada a câncer em mulheres, perdendo apenas para o câncer de pulmão, pode ser de dois tipos: **carcinoma ductal** das células ductais, e **carcinoma lobular** dos ductulos terminais. Quando a detecção não é precoce, o prognóstico é mau porque o carcinoma pode originar **metástases** para os linfonodos axilares e, de lá, para os pulmões, ossos e cérebro. Por recomendação médica, a detecção precoce através do auto-exame e da mamografia tem ajudado a reduzir a taxa de mortalidade por câncer de mama. No ano de 2005, aproximadamente 270.000 mulheres e 1.700 homens foram diagnosticados com câncer de mama nos Estados Unidos, e aproximadamente 40.000 mulheres e 500 homens morreram de câncer de mama. Existe uma relação inversa entre a idade da mulher e o seu risco de desenvolver a doença; no ano de 2005, uma em cada 2.200 mulheres com menos de 30 anos de idade desenvolveu câncer de mama, enquanto que uma em cada 54 e uma em cada 23 mulheres com menos de 50 e 60 anos de idade, respectivamente, desenvolveram câncer de mama. Embora o câncer de mama seja mais freqüente de se desenvolver na idade avançada, mulheres jovens tendem a desenvolver cânceres de mama mais agressivos.

A maioria das glândulas sebáceas, localizadas ao redor dos ductos galactóforos, abre-se na

superfície ou nos lados do mamilo, embora algumas se abram nos ductos galactóforos um pouco antes de estes ductos se abrirem na superfície.

Secreções das Glândulas Mamárias

A prolactina é responsável pela produção de leite pelas glândulas mamárias; a ocitocina é responsável pelo reflexo da ejeção do leite.

Embora as glândulas mamárias estejam preparadas para secretar leite até mesmo antes do nascimento, certos hormônios impedem que isto aconteça. Porém, na mulher adulta, quando a placenta se destaca, a **prolactina** produzida pela adeno-hipófise estimula a produção de leite, que alcança sua capacidade máxima em alguns dias. Antes disso, durante os primeiros 2 ou 3 dias após o nascimento, é secretado um fluido espesso rico em proteínas, denominado **coloostro**. Esta secreção com alto teor de proteínas, rica em vitamina A, sódio e cloro, também contém linfócitos e monócitos, sais minerais, lactalbumina e anticorpos (imunoglobulina A) que promovem a nutrição e proteção para o recém-nascido.

O **leite**, geralmente produzido por volta do 4º dia após o parto, é um fluido que contém sais minerais, eletrólitos, carboidratos (incluindo lactose), imunoglobulinas (principalmente imunoglobulina A), proteínas (incluindo caseínas) e lipídios. A produção de leite resulta de estímulos visuais, táteis, manuseio pelo recém-nascido e expectativa de amamentar, que são eventos que criam um pico na liberação de **prolactina**. Uma vez iniciada, a produção de leite é contínua, com o leite sendo armazenado dentro do sistema de ductos.

Concomitantemente à produção de prolactina, a **ocitocina** é liberada pela neuro-hipófise. A ocitocina inicia o **reflexo da ejeção do leite** induzindo contrações das células mioepiteliais em volta dos alvéolos e dos ductos, levando assim à expulsão do leite.

¹ N. do R. C.: A membrana basal, entre a camada granulosa e a teca interna, não está perceptível nesta imagem de um folículo secundário, porque membranas basais não são identificáveis sob colorações de rotina, como é o caso desta fotomicrografia, corada em hematoxilina e eosina (H&E). Observa-se apenas um limite irregular entre as duas camadas, visto apresentarem células de conformações diferentes.

² N. do R. C: Como se trata de um corte histológico de placenta a termo, os vilos apresentam de forma mais evidente o seu revestimento formado apenas pelo sinciciotrofoblasto, pois a essa época a camada de células do citotrofoblasto já desapareceu. Além disso, pode-se ver nós sinciciais na figura (SK), que são agregados de núcleos do sinciciotrofoblasto que se projetam para o espaço interviloso.

Sistema Reprodutor Masculino

O sistema reprodutor masculino é constituído por dois **testículos** suspensos dentro do escroto, por um sistema de **ductos genitais** intratesticulares e extratesticulares, pelas **glândulas** associadas e pelo órgão copulador masculino, o **pênis** (Fig. 21-1). Os testículos são responsáveis pela formação dos gametas masculinos, denominados **espermatozóides**, bem como pela síntese, armazenamento e liberação do hormônio sexual masculino, a **testosterona**.

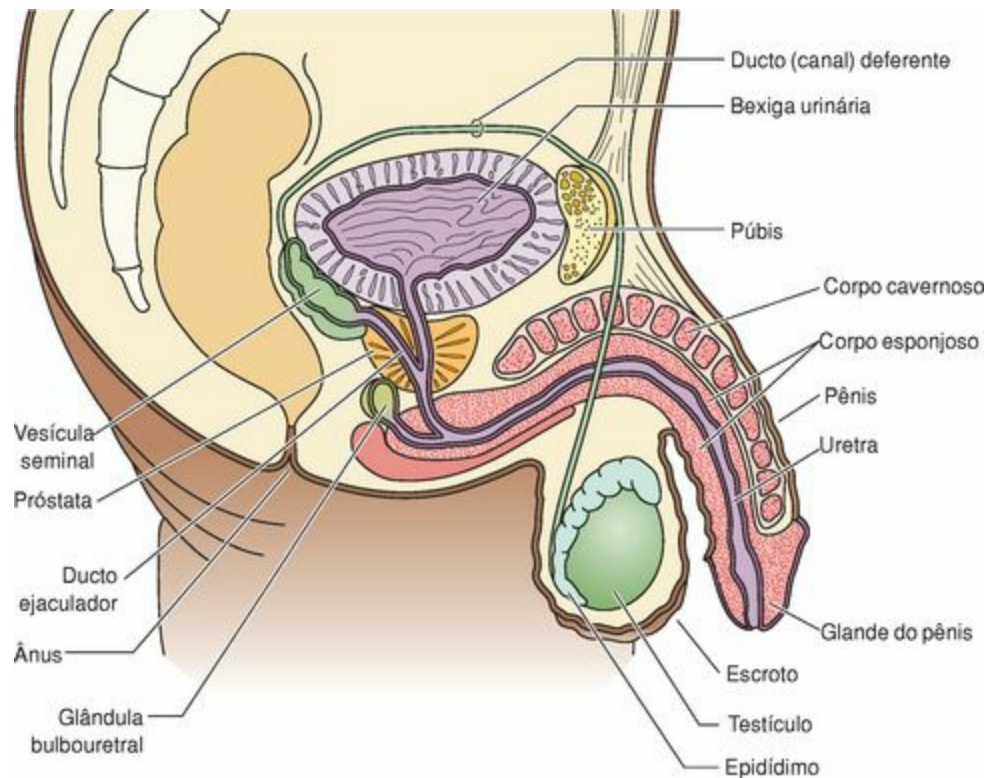


Figura 21-1 O sistema reprodutor masculino.

As glândulas associadas ao trato reprodutor masculino são as duas **vesículas seminais**, a **próstata** única e as duas **glândulas bulbouretrais (de Cowper)**. Estas glândulas produzem a porção não-celular do **sêmen** (espermatozóides suspensos nas secreções das glândulas acessórias), que não somente nutre os espermatozóides, mas também promove um veículo fluido para liberá-los no trato reprodutor feminino. O **pênis** tem uma dupla função: ele lança o sêmen no trato reprodutor feminino durante a cópula e serve de canal para a urina, conduzindo-a da bexiga para o exterior do corpo.

TESTÍCULOS

Os testículos, localizados no escroto, são órgãos pareados que produzem espermatozóides e testosterona.

Cada testículo de um homem adulto é um órgão oval com aproximadamente 4 cm de comprimento, 2 a 3 cm de largura e 3 cm de espessura. Durante a embriogênese, os testículos se desenvolvem retroperitonealmente na parede posterior da cavidade abdominal. À medida que eles descem para o escroto, levam junto com eles uma porção do peritônio. Esta evaginação peritoneal, a **túnica vaginal**, forma uma cavidade serosa que envolve, parcialmente, a região ânterolateral de cada testículo, permitindo um certo grau de mobilidade dentro do seu compartimento no escroto.

Estrutura Geral e Suprimento Vascular

Septos de tecido conjuntivo dividem os testículos em lóbulos testiculares, cada um dos quais contendo de um a quatro túbulos seminíferos.

Cada testículo está envolvido por uma cápsula de tecido conjuntivo denso modelado, denominada **túnica albugínea**. Imediatamente abaixo desta camada, existe um tecido conjuntivo frouxo altamente vascularizado, a **túnica vascular**, a qual forma a cápsula vascular dos testículos. A região posterior da túnica albugínea é um pouco mais espessada, formando o **mediastino testicular**, a partir do qual se irradiam septos de tecido conjuntivo, que subdividem cada testículo em aproximadamente 250 compartimentos piramidais intercomunicantes, denominados **lóbulos testiculares** (Fig. 21-2).

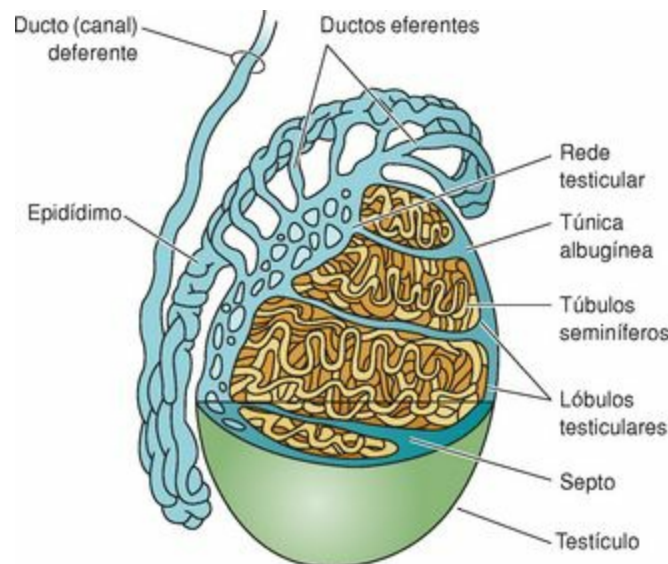


Figura 21-2 O testículo e o epidídimo. Os lóbulos e seu conteúdo estão fora de escala.

Cada lóbulo contém de um a quatro **túbulos seminíferos** de fundo cego, envolvidos por tecido conjuntivo frouxo altamente vascularizado e ricamente innervado, derivado da túnica vascular. Dispersos por todo este tecido conjuntivo estão pequenos conglomerados de células endócrinas, as **células intersticiais (de Leydig)** (veja adiante), que são responsáveis pela síntese de testosterona.

Os espermatozóides são produzidos pelo **epitélio seminífero** dos túbulos seminíferos. Os espermatozóides dirigem-se para curtos ductos retilíneos, os **túbulos retos**, que ligam a extremidade aberta de cada túbulo seminífero à **rede testicular** (*rete testis*), um sistema de espaços labirínticos localizado no mediastino testicular. Os espermatozóides saem da rede testicular através de 10 a 20 túbulos curtos, os **ductos eferentes**, os quais finalmente se fundem com o **epidídimo**.

O suprimento vascular de cada testículo originase da aorta abdominal como a **artéria testicular**, a qual desce junto com os testículos para dentro do escroto, acompanhando os **ductos deferentes** (ou **canais deferentes**). A artéria testicular forma vários ramos antes de perfurar a cápsula do testículo para formar os elementos vasculares intratesticulares. Os leitos capilares dos testículos são coletados por várias veias, que formam o **plexo venoso pampiniforme**, as quais se

encontram enroladas ao redor da artéria testicular. A artéria, as veias e o ducto deferente formam juntos o **cordão espermático**, o qual atravessa o canal inguinal, a passagem que comunica a cavidade abdominal com o escroto.

O sangue do plexo pampiniforme de veias, que é mais frio do que o da artéria testicular, atua reduzindo a temperatura do sangue arterial, formando assim um **sistema contracorrente de trocas de calor**. Deste modo, ele ajuda a manter a temperatura dos testículos alguns graus abaixo da temperatura do restante do corpo. Nesta temperatura mais baixa (35°C), os espermatozóides se desenvolvem normalmente, enquanto que na temperatura corporal normal, os espermatozóides que podem se desenvolver são estéreis. Os testículos são mantidos a uma temperatura mais baixa no escroto, deste modo ajudando o efeito de resfriamento do plexo pampiniforme de veias.

CORRELAÇÕES CLÍNICAS

A hipertermia tem sido identificada como um fator na infertilidade masculina, e tem sido relatado que homens que trabalham com computadores portáteis, utilizando-os em seus colos por 1 hora consecutiva, apresentam um aumento na temperatura escrotal em torno de 2,8°C. Embora estes estudos não sejam conclusivos, eles sugerem que meninos e homens jovens devam limitar o uso de computadores em seus colos.

vasos sanguíneos (BV), lúmen (L), septo (S), epitélio seminífero (SE), túbulos seminíferos (ST), túnica albugínea (TA) e túnica vascular (TV) (132×).

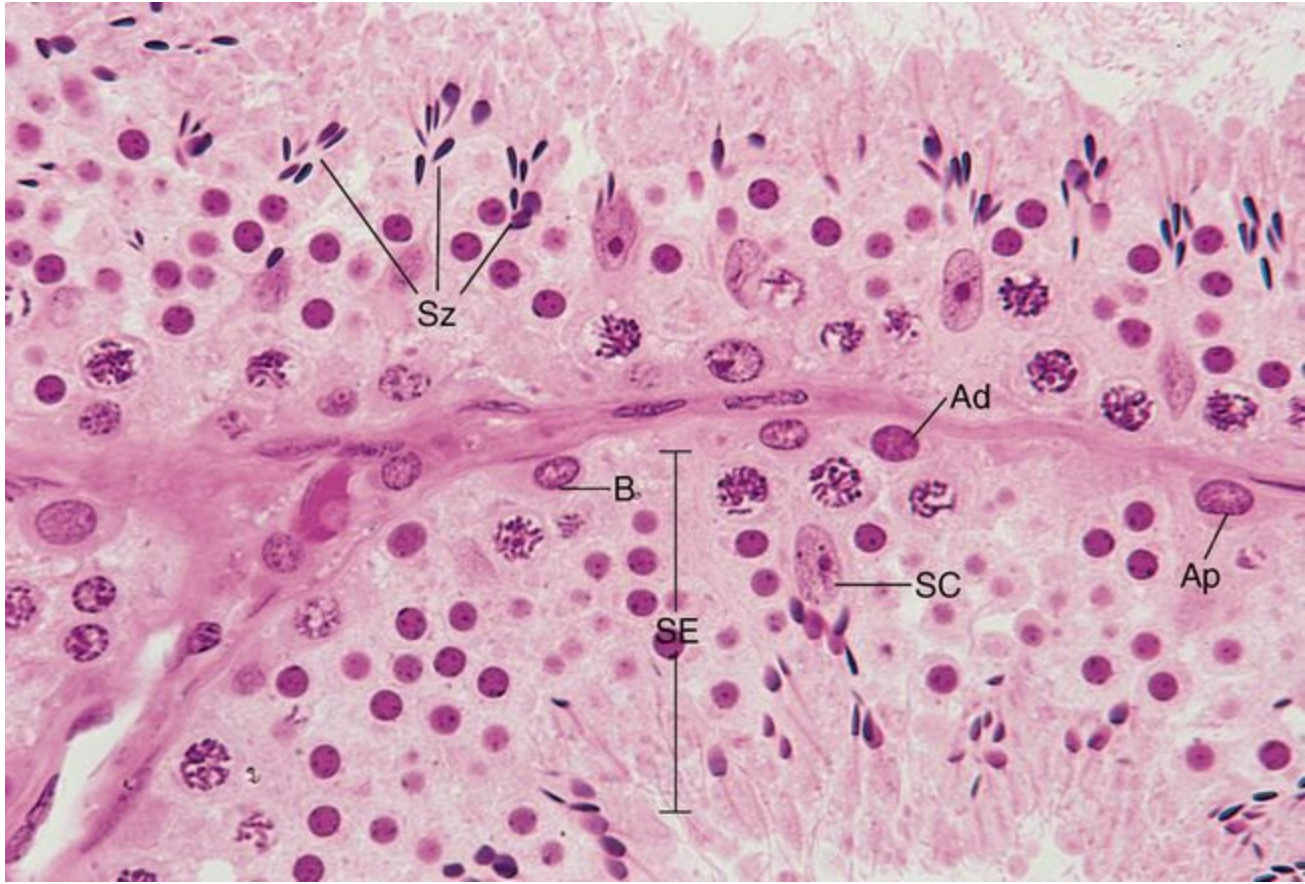


Figura 21-4 Túbulos seminíferos (540×). Observe o epitélio seminífero (SE), espermatogônias do tipo A pálidas (Ap), espermatogônias tipo A escuras (Ad), espermatogônias tipo B (B), células de Sertoli (SC) e espermátides em maturação (Sz)

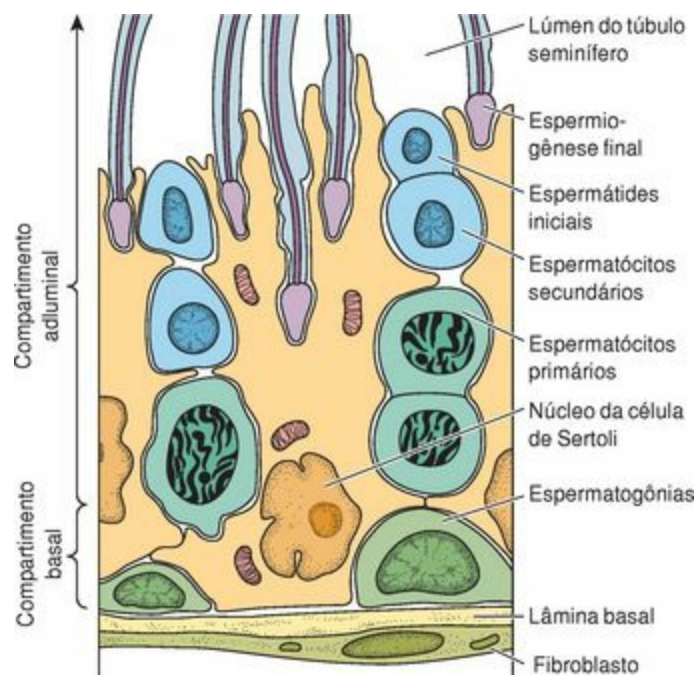


Figura 21-5 Epitélio seminífero

Células de Sertoli

As células de Sertoli sustentam, protegem e nutrem as células da linhagem espermatogênica; fagocitam restos citoplasmáticos das espermátides; secretam a proteína de ligação a andrógenos, hormônios e um meio nutritivo; e estabelecem a barreira hematotesticular.

As células de Sertoli são células cilíndricas altas, cujas membranas plasmáticas laterais possuem complexas invaginações, as quais tornam impossível a distinção de seus limites celulares laterais quando visualizadas ao microscópio óptico. Suas membranas plasmáticas apicais também são muito pregueadas e se projetam para os lumens dos túbulos seminíferos. Estas células têm um núcleo oval, pouco corado, e localizado no citoplasma basal, com um grande nucléolo centralmente posicionado (Fig. 21-5). O citoplasma apresenta inclusões, denominadas **cristalóides de Charcot-Böttcher**, cuja composição e função são desconhecidas.

Eletronicografias revelam que o citoplasma das células de Sertoli está repleto de túbulos e vesículas de retículo endoplasmático liso (REL), porém a quantidade de retículo endoplasmático granular (RE) é limitada. Esta célula também apresenta numerosas mitocôndrias, um aparelho de Golgi bem desenvolvido e numerosas vesículas que pertencem ao complexo endolisossomal. Os elementos do citoesqueleto das células de Sertoli também são abundantes, indicando que uma das funções desta célula é fornecer suporte estrutural para os gametas em desenvolvimento.

As membranas plasmáticas laterais das células de Sertoli adjacentes formam junções de oclusão umas com as outras, e desta forma subdividem o lúmen do túbulo seminífero em dois compartimentos concêntricos, isolados um do outro (Fig. 21-6; veja também a Fig. 21-5). O **compartimento basal** é mais estreito, está localizado basalmente às zônulas de oclusão, e circunda o **compartimento adluminal**, mais largo. Assim, as zônulas de oclusão destas células estabelecem uma barreira hematotesticular que isola o compartimento adluminal das influências do tecido conjuntivo, protegendo dessa maneira os gametas em desenvolvimento do sistema imunológico. Como a espermatogênese começa após a puberdade, as células germinativas recém-diferenciadas, as quais apresentam um número diferente de cromossomos, assim como expressam diferentes moléculas e receptores de superfície de membrana, poderiam ser consideradas “células estranhas” pelo sistema imunológico. Caso as células germinativas não fossem isoladas dos compartimentos de tecido conjuntivo pelas zônulas de oclusão das células de Sertoli, uma resposta imunológica seria montada contra elas.

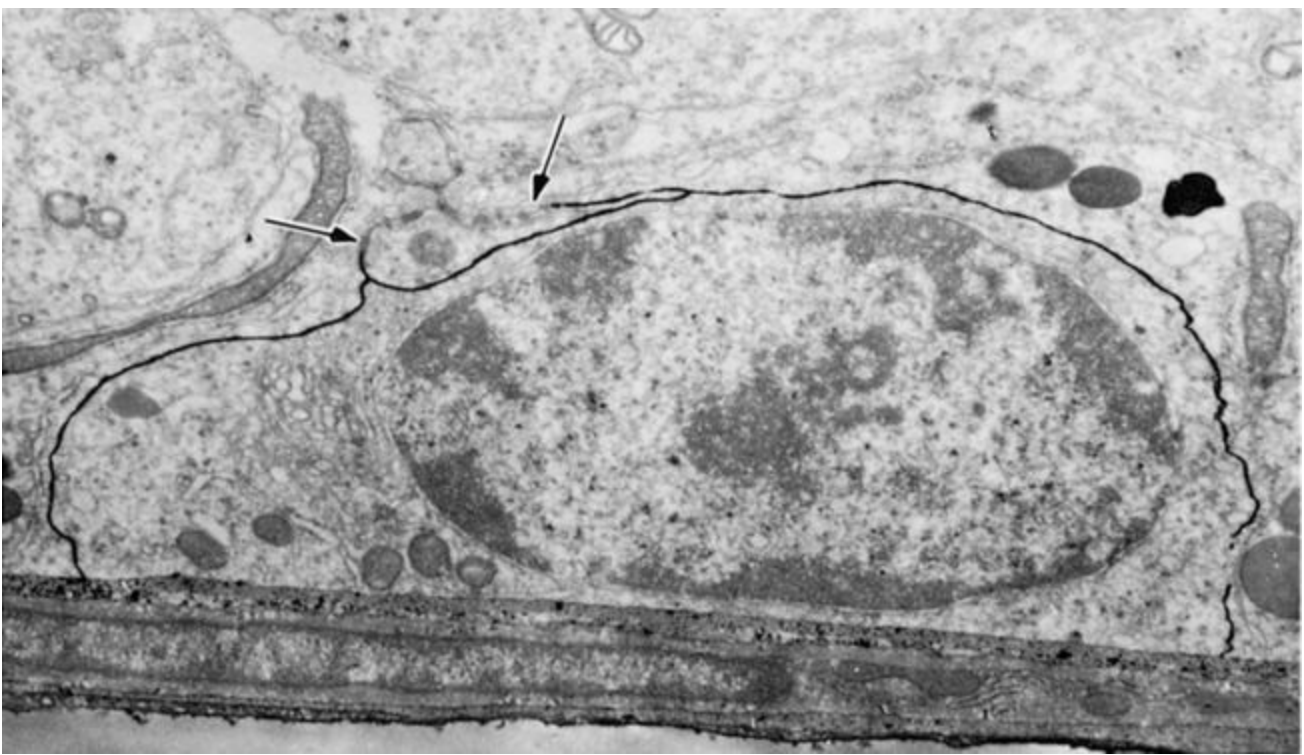


Figura 21-6 Eletromicrografia do compartimento basal do epitélio seminífero (15.000×). O testículo foi perfundido com um marcador elétron-denso (nitrato de lantânio) para demonstrar que as junções de oclusão (*setas*) entre as células de Sertoli adjacentes impedem a entrada do marcador no compartimento adluminal.

(De Leeson TS, Leeson CR, Papparo AA: Text/Atlas of Histology. Philadelphia, WB Saunders, 1988.)

As células de Sertoli realizam as seguintes funções:

Suporte físico e nutricional das células germinativas em desenvolvimento

Fagocitose do citoplasma eliminado pelas espermatídes durante a espermatogênese;

Estabelecimento de uma barreira hematotesticular através da formação de zônulas de oclusão entre as células de Sertoli adjacentes

Síntese e liberação da **proteína de ligação a andrógeno (ABP)**, uma macromolécula que facilita o aumento da concentração de testosterona nos túbulos seminíferos através de sua ligação a ela, e assim impede que ela deixe os túbulos

Síntese e liberação (durante a embriogênese) do **hormônio antimülleriano**, o qual impede a formação dos ductos de Müller (precursores do sistema reprodutor feminino) e assim estabelece a “masculinidade” do embrião em desenvolvimento

Síntese e secreção de **inibina**, um hormônio que inibe a liberação do hormônio folículo-estimulante (FSH) pela adeno-ipófise

Secreção de um meio rico em frutose que nutre e facilita o transporte dos espermatozóides para os ductos genitais.

Síntese e secreção da **transferrina testicular**, uma apoproteína que capta o ferro da transferrina do

soro e o conduz para os gametas em maturação

Células da Linhagem Seminífera ou Espermatogênica

O processo de espermatogênese, através do qual as espermatogônias dão origem aos espermatozóides, é dividido em três fases: espermatocitogênese, meiose e espermiogênese.

A maioria das células que compõem o espesso epitélio seminífero é de **células da linhagem espermatogênica** em diferentes estágios de maturação (Fig. 21-5). Algumas destas células, as **espermatogônias**, estão localizadas no compartimento basal, enquanto a maioria das células em desenvolvimento — **espermatócitos primários, espermatócitos secundários, espermátides e espermatozóides** — ocupa o compartimento adluminal. As espermatogônias são células diplóides que sofrem divisão mitótica para formar mais espermatogônias, bem como espermatócitos primários, que migram do compartimento basal para o compartimento adluminal. Os espermatócitos primários entram na **primeira divisão meiótica** para formar espermatócitos secundários, que sofrem a **segunda divisão meiótica** formando células **haplóides** denominadas **espermátides**. Estas células haplóides transformam-se em espermatozóides (gametas) através da eliminação de grande parte do seu citoplasma, do rearranjo de suas organelas e da formação de um flagelo.

Os vários tipos celulares resultantes deste processo de maturação celular denominado **espermatogênese** estão esquematizados na [Figura 21-7](#). O processo de maturação é dividido em três fases:

Espermatocitogênese: Diferenciação das espermatogônias em espermatócitos primários

Meiose: Divisão de redução por meio da qual espermatócitos primários diplóides reduzem seu conteúdo cromossômico, formando espermátides haplóides

Espermiogênese: Transformação de espermátides em espermatozóides (gametas).

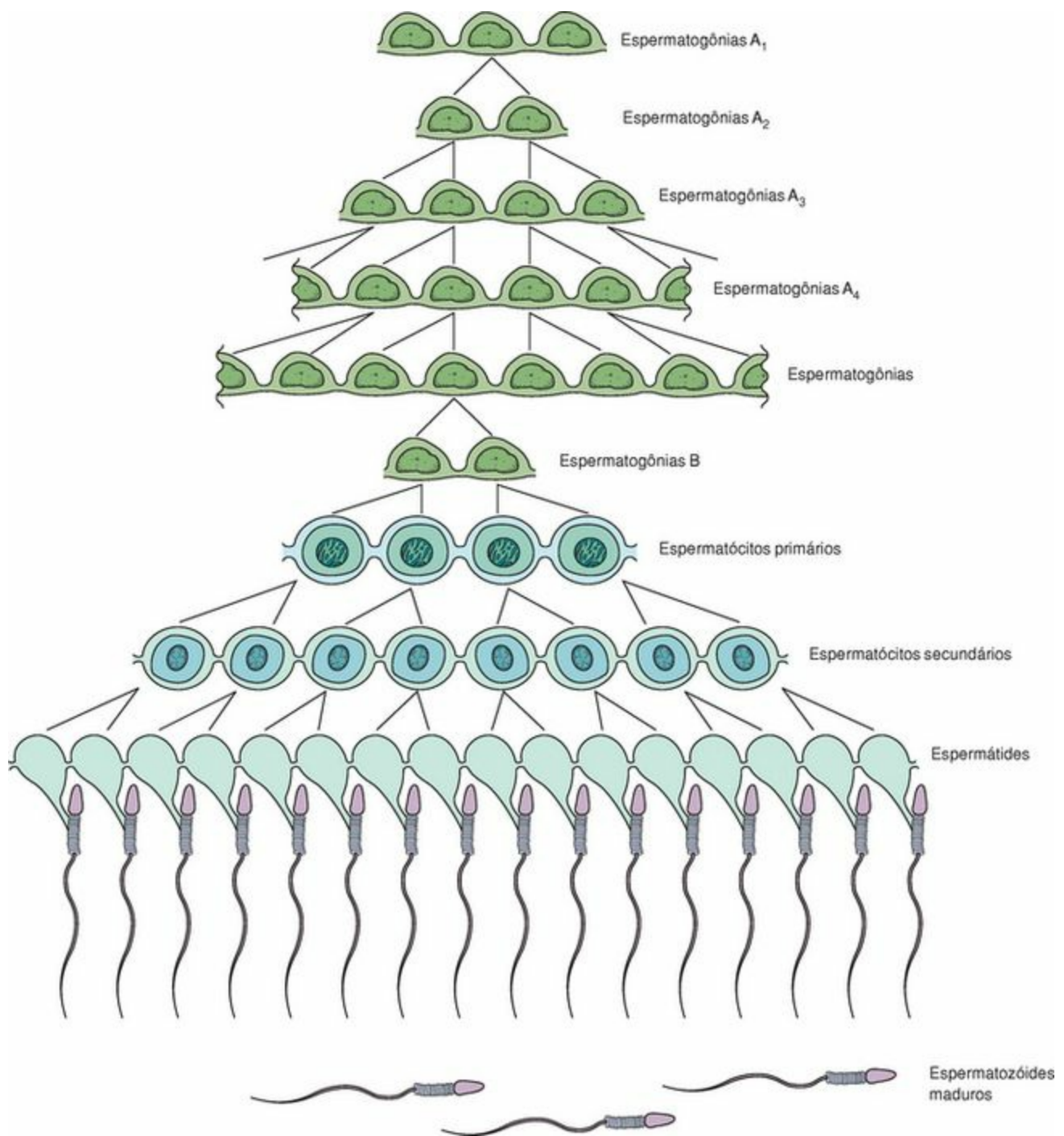


Figura 21-7 Espermatogênese mostrando as pontes intercelulares que mantêm o sincício durante a diferenciação e maturação.

(Modificado de Ren X-D, Russell L: *Clonal development of interconnected germ cells in the rat and its relationship to the segmental and subsegmental organization of spermatogenesis. Am J Anat* 192:127, 1991.)

Diferenciação das Espermatogônias

Na puberdade, as espermatogônias ($2n$) são influenciadas pela testosterona a entrarem no ciclo celular.

As espermatogônias são pequenas células germinativas diplóides, localizadas no compartimento basal dos túbulos seminíferos (Fig. 21-5 e Fig. 21-7). Estas células estão situadas sobre a lâmina basal e, após a puberdade, são influenciadas pela testosterona a entrarem no ciclo celular. Existem

três categorias de espermatogônias:

As **espermatogônias do tipo A escuras** são pequenas células (12 μm de diâmetro) em formato de cúpula. Elas possuem núcleos ovais achatados, com abundante heterocromatina, o que dá um aspecto denso ao núcleo. As espermatogônias do tipo A escuras são **células de reserva** que *não* entraram no ciclo celular, mas que podem fazê-lo. Quando elas sofrem mitose, formam espermatogônias do tipo A escuras adicionais, assim como espermatogônias tipo A pálidas.

As **espermatogônias do tipo A pálidas** são idênticas às espermatogônias do tipo A escuras, exceto que seus núcleos apresentam abundante eucromatina, o que lhes dá uma aparência clara. Estas células apresentam somente algumas organelas, incluindo mitocôndrias, um aparelho de Golgi limitado, algum REG e numerosos ribossomas livres. Estas células são induzidas pela testosterona *a proliferar* e dar origem, por mitose, a espermatogônias do tipo A pálidas adicionais e espermatogônias do tipo B.

As **espermatogônias do tipo B** são semelhantes às espermatogônias tipo A pálidas, mas geralmente seus núcleos são arredondados, em vez de achatados. Estas células também se dividem mitoticamente para dar origem aos espermatócitos primários.

Divisão Meiótica dos Espermatócitos

A primeira divisão meiótica dos espermatócitos primários, seguida pela segunda divisão meiótica dos espermatócitos secundários, reduz o número de cromossomos e o conteúdo de ácido desoxirribonucléico (DNA), levando as espermatídes para o estado haplóide (n).

Tão logo os espermatócitos primários tenham sido formados, eles migram do compartimento basal para o compartimento adluminal. À medida que estas células migram por entre as células de Sertoli adjacentes, elas formam zônulas de oclusão com as células de Sertoli e, desta maneira, ajudam a manter a integridade da barreira hematotesticular. Os espermatócitos primários são as maiores células do epitélio seminífero (Fig. 21-5). Eles possuem grandes núcleos com aparência vesiculosa, cujos cromossomos estão em vários estágios de condensação. Logo após a sua formação, os espermatócitos primários duplicam seu DNA para alcançar o conteúdo $4n$ de DNA; entretanto, o número de cromossomos permanece diplóide ($2n$).

Durante a **primeira divisão meiótica**, o conteúdo de DNA é dividido (para DNA $2n$) entre cada célula-filha e o número de cromossomos é reduzido para o número haplóide (n). Durante a **segunda divisão meiótica**, o conteúdo de DNA de cada nova célula-filha é reduzido para haplóide (para DNA $1n$), enquanto o número de cromossomos permanece sem alteração (haplóide).

A **prófase I** da primeira divisão meiótica dura 22 dias e envolve quatro estágios:

Leptóteno

Zigóteno

Paquíteno

Diacinese

Os cromossomas de um espermátócito primário começam a se condensar, formando longos filamentos durante o **leptóteno**, e se pareiam com seus homólogos durante o **zigóteno**. Uma condensação adicional resulta em cromossomas curtos, espessos, reconhecidos como **tétrades**, durante o **paquíteno**. A troca de segmentos (*crossing-over*) entre os cromossomas homólogos acontece durante a **diacinese**; esta recombinação genética aleatória resulta no genoma único de cada gameta e contribui para a variação do acervo genético.

Durante a **metáfase I**, os pares de cromossomas homólogos se alinham na placa equatorial. Os membros de cada par se afastam e então migram para pólos opostos da célula durante a **anáfase I**, e as células-filhas se separam (embora uma ponte citoplasmática permaneça entre elas), formando dois espermátócitos secundários durante a **telófase I**.

Como os cromossomas homólogos são segregados durante a anáfase, os cromossomas X e Y são divididos entre espermátócitos secundários distintos, formando definitivamente espermatozóides que possuem um cromossoma X ou Y. Portanto, é o espermatozóide que determina o sexo cromossômico (genético) do futuro embrião.

Os **espermátócitos secundários** são células relativamente pequenas, e como eles têm vida curta, não são facilmente vistos no epitélio seminífero. Estas células, as quais contêm DNA 2n, não replicam seus cromossomas; elas rapidamente entram na segunda divisão meiótica, formando duas espermátides haplóides (DNA 1n).

Durante a mitose das espermatogônias e a meiose dos espermátócitos, a divisão nuclear (**cariocinese**) é acompanhada por uma **citocinese modificada**. À medida que cada célula se divide formando duas células, uma **ponte citoplasmática** permanece entre elas, mantendo as duas células recém-formadas presas uma à outra (Fig. 21-7). Como esta divisão incompleta ocorre durante vários eventos mitóticos e meióticos, ela resulta na formação de um **sincício** de células, um grande número de espermátides que estão conectadas umas às outras. Esta ligação permite que as células espermatogênicas se comuniquem umas com as outras e, desta maneira, sincronizem suas atividades.

CORRELAÇÕES CLÍNICAS

A anormalidade mais comum causada pela não-disjunção dos cromossomas homólogos XX é denominada **síndrome de Klinefelter**. Indivíduos que apresentam esta síndrome usualmente possuem um padrão cromossômico XXY (um cromossoma X extraordinário). Eles são tipicamente inférteis, altos e magros, apresentam vários graus de características masculinas (incluindo pequenos testículos) e possuem algum retardo mental.

Transformação das Espermátides (Espermiogênese)

As espermátides eliminam grande parte do seu citoplasma, reorganizam suas organelas e formam um flagelo, transformando-se em espermatozóides; este processo de transformação é denominado espermiogênese.

As espermatídes são pequenas células (8 μm de diâmetro) arredondadas e haplóides. Todas as espermatídes que fazem parte da progênie de uma única espermatogônia tipo A pálida estão ligadas umas às outras através das pontes citoplasmáticas. Elas formam pequenos grupos e ocupam uma posição próxima ao lúmen do túbulo seminífero. Estas células apresentam um abundante REG, numerosas mitocôndrias, e um aparelho de Golgi bem desenvolvido. Durante sua transformação em espermatozóides, elas acumulam enzimas hidrolíticas, reorganizam e reduzem o número de suas organelas, formam um flagelo e um aparato associado derivado do citoesqueleto, e se desfazem de parte do seu citoplasma. Este processo de **espermio gênese** é subdividido em quatro fases ([Fig. 21-8](#) e [Fig. 21-9](#)):

Fase de Golgi

Fase de capuz

Fase acrossômica

Fase de maturação

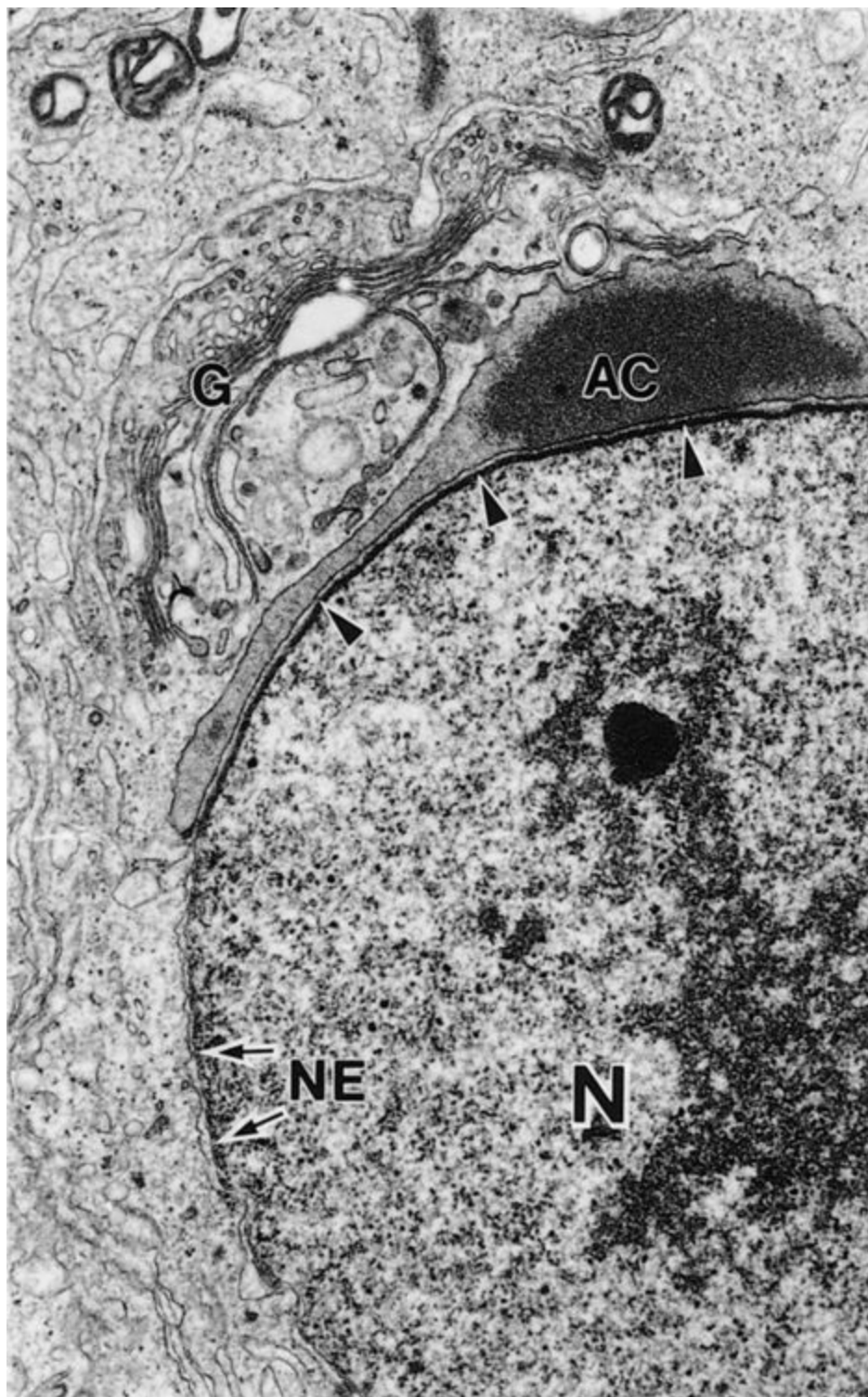


Figura 21-8 Eletromicrografia do estágio de capuz de uma espermátide de roedor (18.000×). AC, acrossoma; G, aparelho de Golgi; N = núcleo; NE, envoltório nuclear.

(De Oshako S, Bunick D, Hess RA, et al: Characterization of a testis specific protein localized in the endoplasmic reticulum of spermatogenic cells. Anat Rec 238:335-348, 1994.)

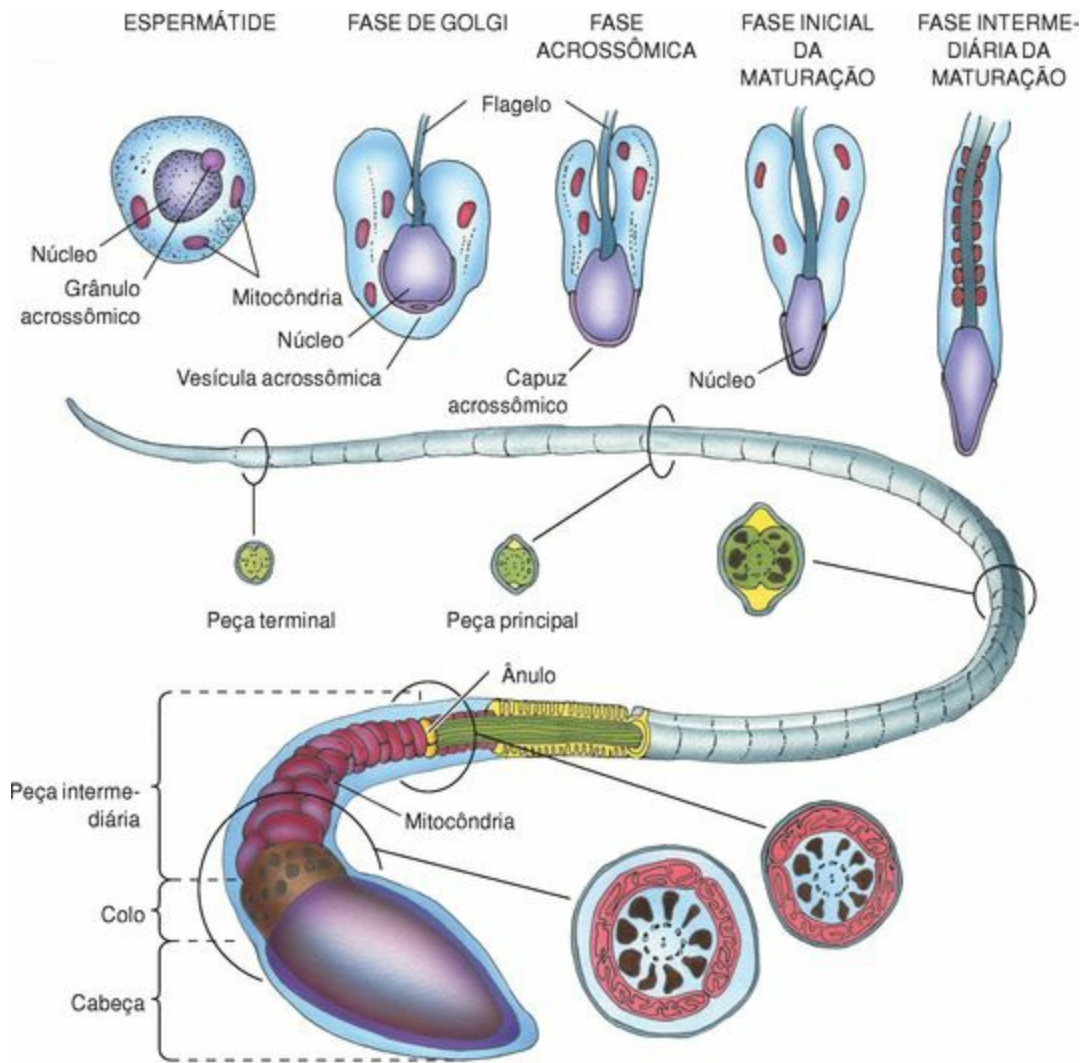


Figura 21-9 Espermiogênese e um espermatozóide maduro.

FASE DE GOLGI

Durante a fase de Golgi da espermiogênese, enzimas hidrolíticas são formadas no REG, modificadas no aparelho de Golgi e acondicionadas pela **rede *trans*-Golgi** em pequenos **grânulos préacrossômicos** delimitados por membrana. Estas pequenas vesículas fundem-se umas às outras, formando uma **vesícula acrossômica**. As enzimas hidrolíticas nesta vesícula são visualizadas ao microscópio eletrônico como um material elétron-denso caracterizado como **grânulo acrossômico**. A vesícula acrossômica entra em contato com o envoltório nuclear ligando-se a ele, estabelecendo assim o pólo anterior do espermatozóide em desenvolvimento.

À medida que a vesícula acrossômica está sendo formada, os centríolos deixam as imediações do núcleo, e um deles participa da formação do **axonema do flagelo**. Após o início da formação dos microtúbulos, os centríolos retornam para as proximidades do núcleo de modo a auxiliar na formação da **peça de conexão**, uma estrutura que circundará os centríolos (veja adiante na descrição do espermatozóide).

FASE DE CAPUZ

Durante a fase de capuz, a vesícula acrossômica aumenta de tamanho, e a sua membrana envolve parcialmente o núcleo (Fig. 21-8). Conforme esta vesícula cresce até alcançar o seu tamanho final, ela passa a ser denominada de **acrossoma (capuz acrossômico)**.

FASE ACROSSÔMICA

A fase acrossômica é caracterizada por várias alterações na morfologia da espermatíde. O núcleo tornase condensado, a célula se alonga e as mitocôndrias mudam de localização.

Os cromossomas tornam-se altamente condensados e compactados. Como o volume dos cromossomas diminui, o volume de todo o núcleo também diminui. Além disso, o núcleo torna-se achatado e assume sua morfologia específica.

Os microtúbulos se reúnem formando uma estrutura cilíndrica, a **manchete**, que auxilia no alongamento da espermatíde. À medida que o citoplasma em alongamento alcança os microtúbulos do axonema do flagelo, os microtúbulos da manchete se dissociam. Seu lugar é ocupado pelo **ânulo**, uma estrutura elétron-densa, semelhante a um anel, que delimita a junção da **peça intermediária** com a **peça principal** do espermatozóide (Fig. 21-9). As mitocôndrias formam uma bainha ao redor do axonema da peça intermediária da cauda do espermatozóide.

Durante a formação da bainha mitocondrial e do alongamento da espermatíde, formam-se nove colunas de **fibras densas externas** ao redor do axonema. Estas fibras densas estão aderidas à peça de conexão formada durante a fase de Golgi. Depois do seu estabelecimento, as fibras densas tornam-se envolvidas por colunas, uma série de estruturas densas, semelhantes a anéis, conhecidas como **bainha fibrosa**.

FASE DE MATURAÇÃO

A fase de maturação é caracterizada pela eliminação do citoplasma da espermatíde. Com a liberação do excesso de citoplasma, o sincício é rompido e os espermatozóides individuais são liberados da grande massa celular. Os restos citoplasmáticos são fagocitados pelas células de Sertoli e os espermatozóides livres são liberados no lúmen dos túbulos seminíferos (**espermiação**).

Observe que os espermatozóides recém-formados são **imóveis** e incapazes de fertilizar um ovócito. Os espermatozóides ganham motilidade quando passam através do epidídimo. Somente depois de entrarem no sistema reprodutor feminino é que os espermatozóides tornam-se **capacitados** (*i. e.*, capazes de fertilizar um ovócito).

Estrutura dos Espermatozóides

Os espermatozóides são constituídos por uma cabeça, que contém o núcleo, e uma cauda, que é dividida em quatro regiões: colo, peça intermediária, peça principal e peça terminal.

Os espermatozóides (gametas masculinos) produzidos pela espermatogênese são longas células (~65 μm). Cada espermatozóide é constituído por uma cabeça, que contém o núcleo, e uma cauda, a qual é responsável pela maior parte do seu comprimento (Fig. 21-10; veja também a Fig. 21-9).

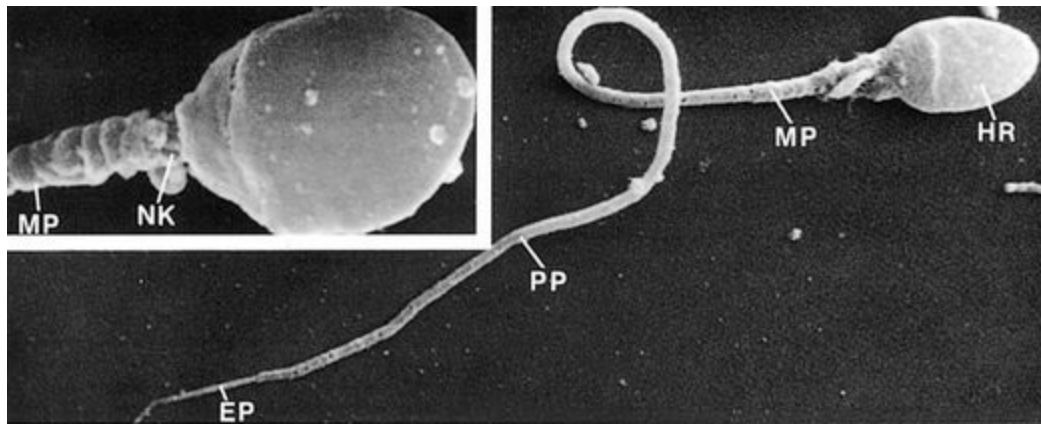


Figura 21-10 Eletromicrografia de varredura de um espermatozóide humano (15.130 \times). A imagem mostra um espermatozóide inteiro, incluindo a região da cabeça (HR), a peça intermediária (MP), a peça principal (PP) e a peça terminal (EP) (650 \times). *Destaque*, Cabeça, colo (NK) e peça intermediária (MP).

(De Kessel RG: *Tissue and Organs: A Text Atlas of Scanning Eletron Microscopy*. San Francisco, WH Freeman, 1979.)

CABEÇA DO ESPERMATOZÓIDE

A cabeça achatada do espermatozóide tem cerca de 5 μm de comprimento e é envolvida pela membrana plasmática ([Fig. 21-9](#)). Ela é ocupada pelo núcleo, elétron-denso condensado, contendo somente um membro dos 23 pares de cromossomas (22 autossomas + o cromossoma Y — ou 22 autossomas + o cromossoma X), e o **acrossoma**, o qual envolve parcialmente a região anterior do núcleo. O acrossoma entra em contato com a parte anterior da membrana plasmática do espermatozóide. Ele contém várias enzimas, incluindo neuraminidase, hialuronidase, fosfatase ácida, arilsulfatase e uma protease semelhante à tripsina denominada **acrosina**.

A ligação de um espermatozóide à molécula ZP3 da zona pelúcida desencadeia a **reação acrossômica**, a liberação das enzimas acrossômicas que digerem um caminho para o espermatozóide alcançar o ovócito, desta maneira facilitando o processo de fertilização ([Cap. 20, Fig. 20-15](#)). A reação acrossômica, assim como o processo de fertilização, está descrita no [Capítulo 20](#).

CAUDA DO ESPERMATOZÓIDE

A cauda do espermatozóide é subdividida em quatro regiões: colo, peça intermediária, peça principal e peça terminal (Fig. 21-9). A membrana plasmática da cabeça é contínua com a membrana plasmática da cauda.

O **colo** (~5 µm de comprimento) conecta a cabeça ao restante da cauda. Ele é constituído por um arranjo cilíndrico de nove colunas das **peças de conexão** que envolvem os dois centríolos, um dos quais está usualmente fragmentado. As regiões posteriores das densidades das colunas são contínuas com as nove **fibras densas externas**.

A **peça intermediária** (~5 µm de comprimento) está localizada entre o colo e a peça principal. Ela é caracterizada pela presença da bainha mitocondrial, a qual envolve as **fibras densas externas** e o **axonema** central. A peça intermediária pára no **ânulo**, uma densa estrutura semelhante a um anel à qual a membrana plasmática está aderida, impedindo assim que a bainha mitocondrial se movimente caudalmente para o interior do flagelo. Além disso, duas das nove fibras densas externas terminam no ânulo; as sete restantes continuam na peça principal.

A **peça principal** (~45 µm de comprimento) é o segmento mais longo da cauda e se estende do ânulo até a peça terminal. O axonema da peça principal é contínuo com o da peça intermediária. O axonema está envolvido pelas sete fibras densas externas que são contínuas com as da peça intermediária, e estas, por sua vez, estão envolvidas pela **bainha fibrosa**. A peça principal torna-se afilada próximo à sua extremidade caudal, onde as fibras densas externas e a bainha fibrosa terminam, e é contínua com a peça terminal.

A **peça terminal** (~5 µm de comprimento) é constituída pelo axonema central envolvido pela membrana plasmática. O axonema está desorganizado nos últimos 0,5 a 1,0 µm, de modo que, em vez de nove pares de microtúbulos e dois microtúbulos isolados, estão presentes 20 microtúbulos individuais dispostos aleatoriamente.

CICLO DO EPITÉLIO SEMINÍFERO

O epitélio seminífero apresenta ciclos de 16 dias; quatro ciclos são necessários para completar a espermatogênese.

Como as células germinativas que originam uma espermatogônia do tipo A pálida estão conectadas pelas pontes citoplasmáticas e constituem um sincício, elas podem comunicar-se umas com as outras e sincronizar seu desenvolvimento. Uma análise cuidadosa do epitélio seminífero humano revela seis possíveis associações características dos tipos celulares em desenvolvimento, conhecidas como os seis **estágios da espermatogênese**, porque eles correspondem às transformações que ocorrem na formação dos espermatozóides ([Fig. 21-11](#)). Cada corte transversal de um túbulo seminífero pode ser subdividido em três ou mais áreas cuneiformes, cada uma apresentando um estágio diferente da espermatogênese.

Seis estágios da espermatogênese dentro do túbulo seminífero

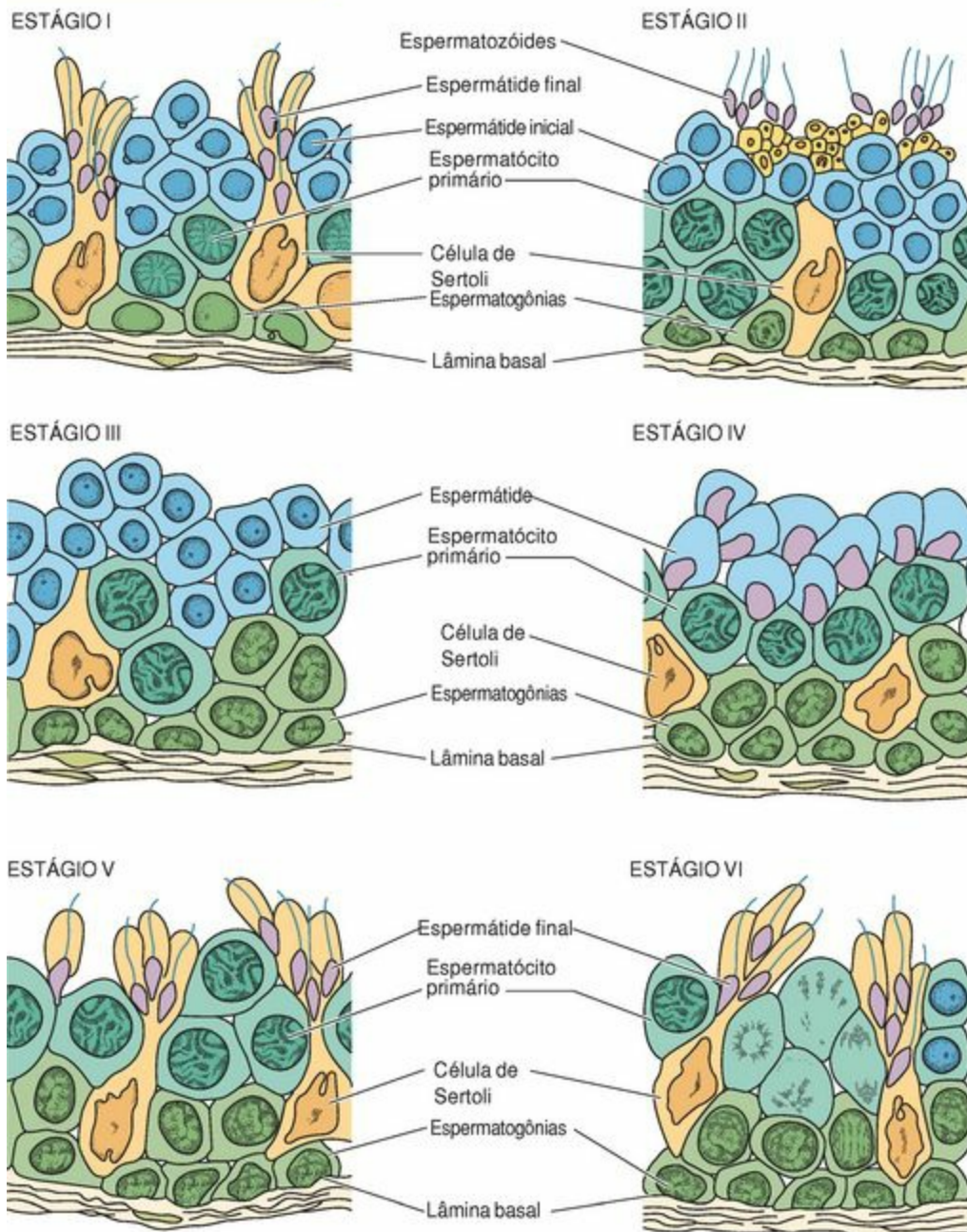


Figura 21-11 Os seis estágios da espermatogênese no túbulo seminífero humano.

(Redesenhado de Clermont Y: *The cycle of the seminiferous epithelium in man. Am J Anat* 112:35-52, 1963.)

Estudos acompanhando o destino da timidina marcada com trítio (^3H -timidina ou timidina tritiada) injetada nos testículos de voluntários humanos mostraram que a radioatividade aparece nos intervalos de 16 dias no mesmo estágio de espermatogênese. Cada intervalo de 16 dias é denominado como um **ciclo do epitélio seminífero**, e o processo de espermatogênese necessita da passagem por quatro ciclos, ou 64 dias. A análise de cortes seriados de um simples túbulo seminífero revela que o mesmo estágio do epitélio seminífero continua a reaparecer em distâncias específicas ao longo da extensão do túbulo. A distância entre dois estágios idênticos do epitélio seminífero é denominada **onda do epitélio seminífero**. Portanto, em humanos, existem seis ondas repetidas do epitélio seminífero, correspondendo aos seis estágios.

Células Intersticiais de Leydig

As células intersticiais de Leydig, dispersas entre os elementos do tecido conjuntivo da túnica vascular, secretam testosterona.

Os túbulos seminíferos estão contidos na **túnica vascular**, um tecido conjuntivo frouxo, ricamente vascularizado, contendo fibroblastos, mastócitos e outras células normalmente presentes no tecido conjuntivo frouxo. Também estão dispersos por toda a túnica vascular pequenos grupos de células endócrinas, as células intersticiais de Leydig, as quais produzem o hormônio **testosterona**.

As células intersticiais de Leydig são poliédricas e têm aproximadamente 15 µm de diâmetro. Elas possuem um núcleo único, embora ocasionalmente possam ser binucleadas. Elas são típicas células produtoras de esteróides, que apresentam mitocôndrias com cristas tubulosas, um grande acúmulo de REL, e um aparelho de Golgi bem desenvolvido (Fig. 21-12). Estas células também possuem algum REG e numerosas gotículas lipídicas, mas não contêm vesículas de secreção, porque a testosterona é, provavelmente, liberada logo após a sua síntese ser completada. Os lisossomos e os peroxissomos também são evidentes, assim como pigmentos de lipocromo (especialmente em homens idosos). O citoplasma também contém proteínas cristalizadas, os **cristais de Reinke**, uma característica das células intersticiais humanas.

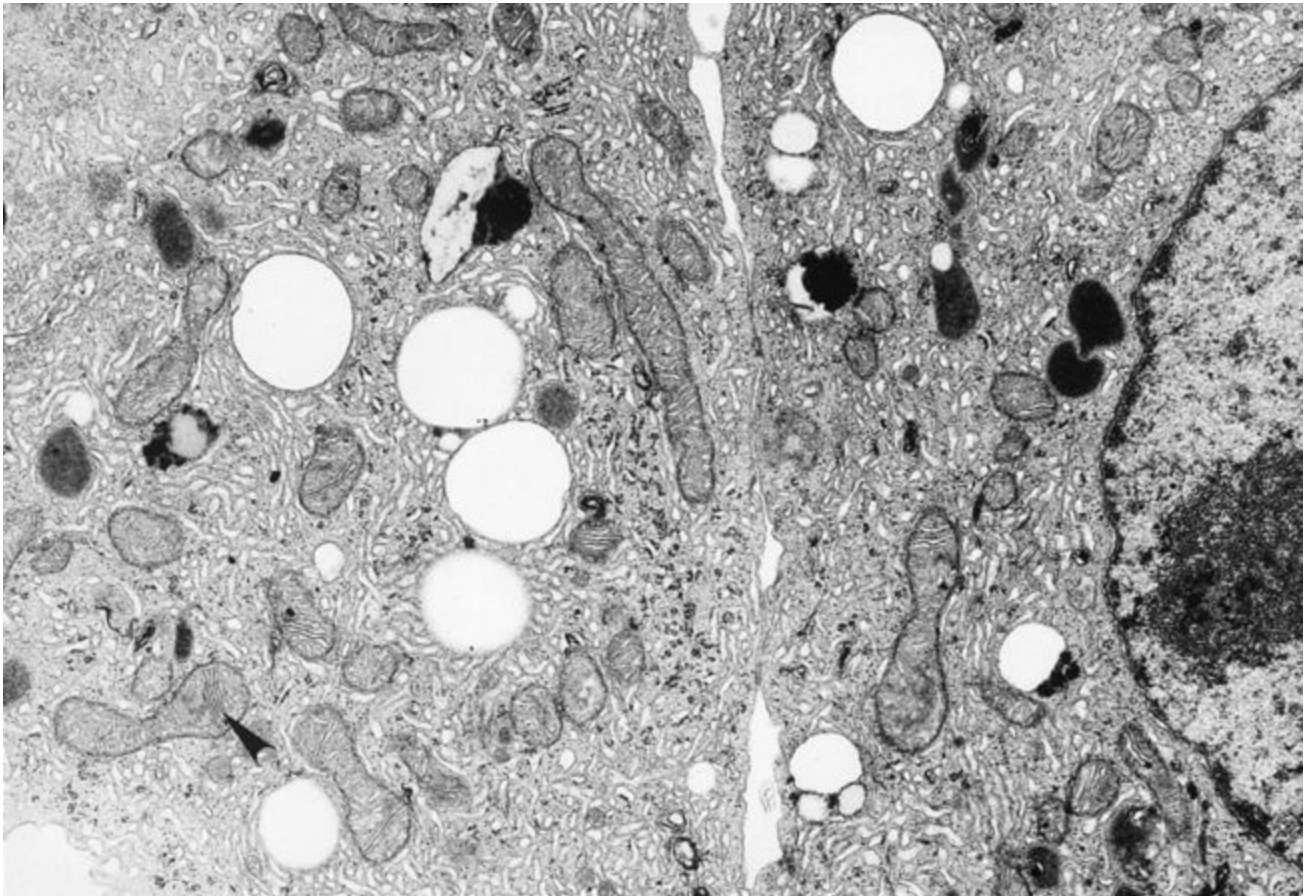


Figura 21-12 Esta eletromicrografia em pequeno aumento mostra áreas de duas células de Leydig humanas (18.150×). As mitocôndrias têm o diâmetro relativamente uniforme, e mesmo em pequeno aumento lâmelas empilhadas são urna forma evidente das cristas (*ponta de seta*).

(De Prince FP: Mitochondrial cristae diversity in human Leydig cells: A revised look at cristae morphology in these steroid-producing cells. Anat Rec 254:534-541, 1999.)

Histofisiologia dos Testículos

As principais funções dos testículos são a produção de espermatozóides e a síntese e liberação de testosterona.

Os dois testículos produzem cerca de 200 milhões de espermatozóides por dia através de um processo que pode ser considerado uma secreção do tipo holócrino. As células de Sertoli do epitélio seminífero também produzem um fluido rico em frutose, que atua na nutrição e no transporte dos espermatozóides recém-formados do lúmen dos túbulos seminíferos para os ductos genitais extratesticulares.

O hormônio luteinizante (LH), uma gonadotrofina liberada pela adenoipófise, se liga aos receptores para LH das células de Leydig, ativando a adenilato ciclase e formando monofosfato cíclico de adenosina (AMPc). A ativação de proteínas quinases das células de Leydig através do AMPc induz **esterases de colesterol** inativas a se tornarem ativas e clivarem o colesterol livre das gotículas lipídicas intracelulares. A primeira etapa na via da síntese de testosterona também é sensível ao LH, porque o LH ativa a **colesterol desmolase**, a enzima que converte colesterol livre em pregnenolona. Os vários produtos da via sintética oscilam entre o retículo endoplasmático liso e as mitocôndrias até que a **testosterona**, o hormônio masculino, seja formada e finalmente liberada por estas células (Fig. 21-13).

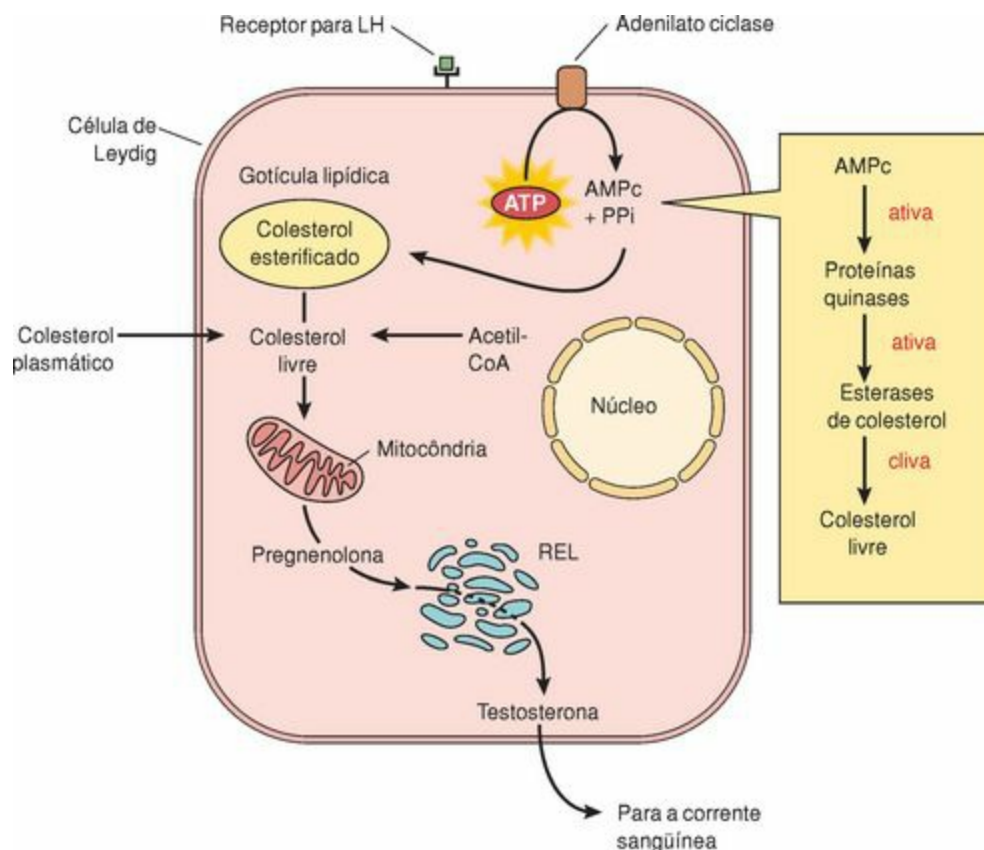


Figura 21-13 Síntese de testosterona pelas células intersticiais de Leydig. ATP, trifosfato de adenosina; AMPc, monofosfato cíclico de adenosina; CoA, coenzima A; LH, hormônio luteinizante; REL, retículo endoplasmático liso.

Como os níveis sanguíneos de testosterona não são suficientes para iniciar e manter a espermatogênese, o FSH, uma outra gonadotrofina da adeno-hipófise, induz as células de Sertoli a sintetizarem e liberarem a **proteína de ligação de andrógeno (ABP)** (Fig. 21-14). Como o seu nome indica, a ABP liga-se à testosterona, prevenindo assim que este hormônio deixe a região do túbulo seminífero, e eleva os níveis de testosterona no ambiente local para níveis suficientemente altos, de modo a manter a espermatogênese.

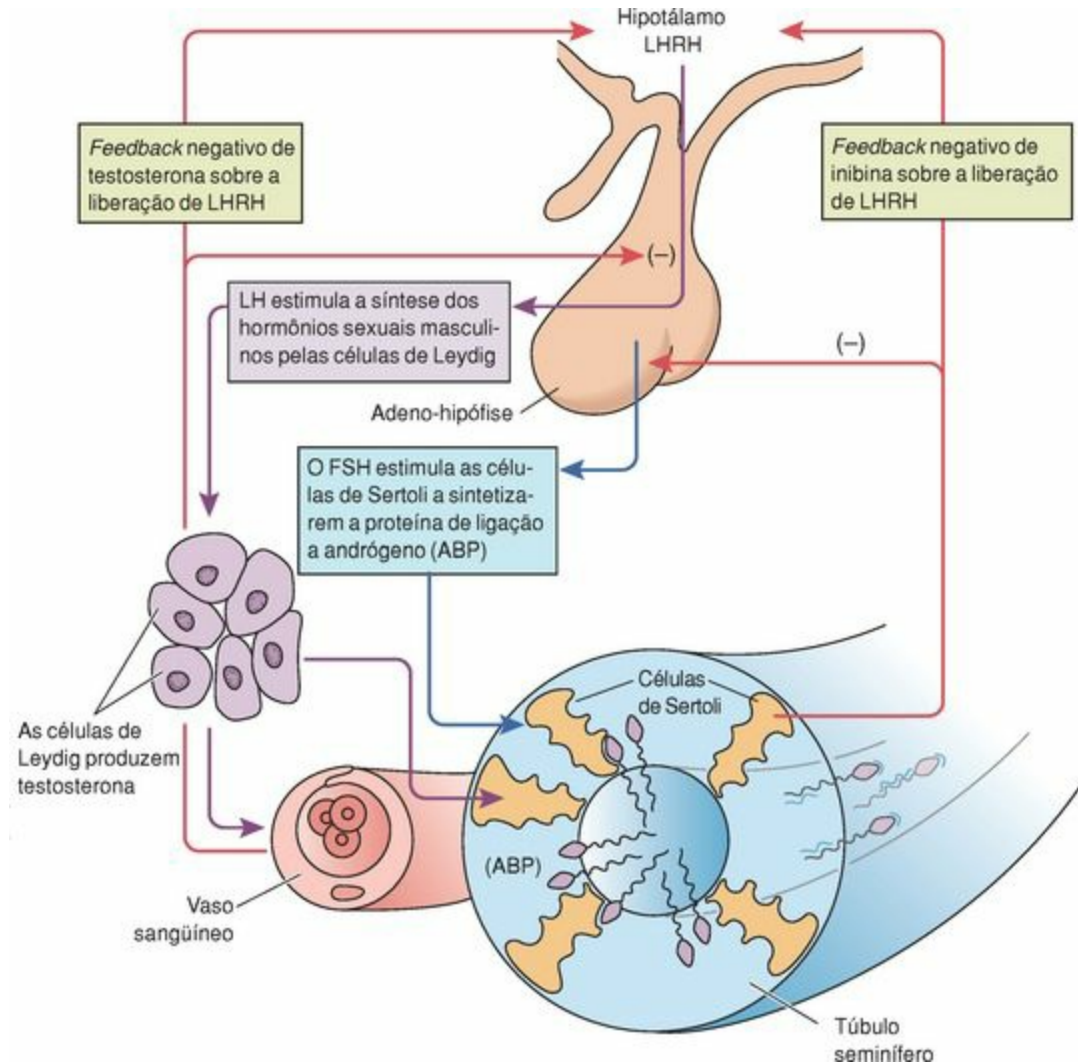


Figura 21-14 Controle hormonal da espermatogênese. FSH, hormônio folículo-estimulante; LH, hormônio luteinizante; LHRH, hormônio liberador do hormônio luteinizante.

(Adaptado de Fawcett, DW: *Bloom and Fawcett's A Textbook of Histology*, 10th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1975.)

A liberação de LH é inibida pelo aumento dos níveis de testosterona e de diidrotestosterona, enquanto a liberação de FSH é inibida pelo hormônio **inibina**, produzido pelas células de Sertoli (Fig. 21-14). É interessante observar que os estrógenos, hormônios sexuais femininos, também são ligados pela ABP e, portanto, podem reduzir os níveis da espermatogênese.

A testosterona também é necessária para o funcionamento normal das vesículas seminais, próstata e glândulas bulbouretrais, assim como para o aparecimento e manutenção das características sexuais masculinas secundárias. As células que necessitam de testosterona possuem **5 α -redutase**, a

enzima que converte testosterona à sua forma mais ativa, a **diidrotestosterona**.

DUCTOS GENITAIS

Os ductos genitais podem ser subdivididos em duas categorias: aqueles localizados dentro dos testículos (**intratesticulares**) e aqueles localizados fora dos testículos (**extratesticulares**) (Tabela 21-1).

Tabela 21-1 Características Histológicas e Funcionais dos Ductos Genitais Masculinos

Ducto	Revestimento Epitelial	Tecidos de Sustentação	Função
Túbulos retos	Células de Sertoli na metade proximal; epitélio simples cúbico na metade distal	Tecido conjuntivo frouxo	Conduz os espermatozóides dos túbulos seminíferos para a rede testicular
Rede testicular	Epitélio simples cúbico	Tecido conjuntivo vascularizado	Conduz os espermatozóides dos túbulos retos para os ductos eferentes
Ductos eferentes	Áreas de células cúbicas não-ciliadas que se alternam com células cilíndricas ciliadas	Delgada camada de tecido conjuntivo frouxo, envolvida por uma delgada camada de células musculares lisas organizadas circularmente	Conduz os espermatozóides da rede testicular para o epidídimo
Epidídimo	Epitélio pseudo-estratificado constituído por células basais baixas e células principais altas (com estereocílios)	Delgada camada de tecido conjuntivo frouxo, envolvida por uma camada de células musculares lisas organizadas circularmente	Conduz os espermatozóides dos ductos eferentes para o ducto deferente
Ducto deferente	Epitélio pseudo-estratificado cilíndrico estereociliado	Tecido conjuntivo frouxo fibroelástico; três camadas espessas de músculo liso; longitudinais <i>interna e externa</i> e circular <i>média</i>	Leva os espermatozóides da cauda do epidídimo para o ducto ejaculador
Ducto ejaculador	Epitélio simples cilíndrico	Tecido conjuntivo subepitelial com pregas, dando um aspecto irregular ao lúmen; ausência de músculo liso	Leva os espermatozóides e o fluido seminal para a uretra prostática junto ao colículo seminal

Ductos Genitais Intratesticulares

Os ductos intratesticulares incluem os túbulos retos e a rede testicular.

Os ductos genitais localizados dentro dos testículos ligam os túbulos seminíferos ao epidídimo. Estes ductos intratesticulares são os túbulos retos e a rede testicular ([Fig. 21-2](#)).

Túbulos Retos

Os túbulos retos levam os espermatozóides dos túbulos seminíferos para a rede testicular.

Os túbulos retos são curtos túbulos retilíneos contínuos aos túbulos seminíferos e conduzem os espermatozóides formados pelo epitélio seminífero para a rede testicular. Estes túbulos curtos são revestidos pelas células de Sertoli em sua primeira metade próxima aos túbulos seminíferos, e por um epitélio simples cúbico em sua segunda metade, próxima à rede testicular. As células cubóides possuem curtos microvilos abaulados e a maioria possui um único flagelo.

Rede Testicular (Rete Testis)

Espermatozóides imaturos passam dos túbulos retos para a rede testicular, espaços labirínticos revestidos por um epitélio simples cúbico.

A rede testicular é constituída por espaços labirínticos, revestidos por epitélio simples cúbico, localizados no interior do mediastino testicular. Estas células cubóides, que são semelhantes às dos túbulos retos, possuem numerosos microvilos curtos e um único flagelo ([Fig. 21-15](#)).



Figura 21-15 Eletromicrografia do epitélio da rede testicular de bovino (19.900×). BL, lâmina basal; CF, fibras colágenas; CI, cílios; ID, interdigitação da membrana plasmática lateral; JC, complexo juncional; MC, célula monocelular; MF, miofibroblasto; N, núcleo.

(De Hees H, Wrobel KH, Elmagd AA, Hees I: *The mediastinum of the bovine testis. Cell Tissue Res* 255:29-39, 1989).

Ductos Eferentes

Os ductos eferentes estão localizados entre a rede testicular e o epidídimo.

Os 10 a 20 ductos eferentes são túbulos curtos que drenam os espermatozóides da rede testicular e perfuram a túnica albugínea dos testículos, conduzindo os espermatozóides para o epidídimo (Fig. 21-2). Assim, neste ponto, os ductos eferentes tornam-se confluentes com o epidídimo.

O epitélio simples que reveste o lúmen de cada ducto é constituído por áreas de **células cúbicas não-ciliadas** que se alternam com regiões de **células cilíndricas ciliadas**. Os agrupamentos sucessivos de células epiteliais baixas e altas dão um característico aspecto festonado ao lúmen dos ductos eferentes. As células cúbicas são ricas em lisossomos, e sua membrana plasmática apical apresenta numerosas invaginações indicativas de endocitose. Acredita-se que estas células absorvam a maior parte do fluido testicular produzido pelas células de Sertoli dos túbulos seminíferos. Os cílios das células cilíndricas provavelmente movimentam os espermatozóides em direção do

epidídimo.

O epitélio simples está situado sobre uma lâmina basal que o separa da delgada parede de tecido conjuntivo frouxo de cada ducto. O tecido conjuntivo está envolvido por uma delgada camada de músculo liso cujas células estão dispostas circularmente.

Ductos Genitais Extratesticulares

Os ductos genitais extratesticulares são o epidídimo, o ducto deferente e o ducto ejaculador.

Os ductos genitais extratesticulares associados a cada testículo são o epidídimo, o ducto deferente (ou canal deferente) e o ducto ejaculador (Fig. 21-1). O epidídimo secreta numerosos fatores que, de alguma maneira ainda desconhecida, facilitam a maturação dos espermatozóides. Entretanto, como observado anteriormente, os espermatozóides não são capazes de fertilizar um ovócito secundário antes que eles sofram **capacitação**, um processo desencadeado pelas secreções produzidas pelo trato genital feminino.

Epidídimo

O epidídimo, um túbulo altamente contorcido, dividido em cabeça, corpo e cauda, é contínuo com o ducto deferente.

Cada epidídimo é um delgado e longo túbulo altamente contorcido (4 a 6 m de comprimento), que está dobrado em um espaço de apenas 7 cm de comprimento, situado na região posterior do testículo (Fig. 21-2). O epidídimo pode ser subdividido em três regiões: cabeça, corpo e cauda. A cabeça, formada pela união de 10 a 20 ductos eferentes, torna-se altamente espiralada e continua com o corpo, de maneira igualmente espiralada. A porção distal da cauda, que armazena os espermatozóides por um curto espaço de tempo, perde suas convoluções à medida que se torna contínua com o ducto deferente.

O lúmen do epidídimo é revestido por um **epitélio pseudo-estratificado** constituído por dois tipos celulares (Fig. 21-16):

Células basais

Células principais

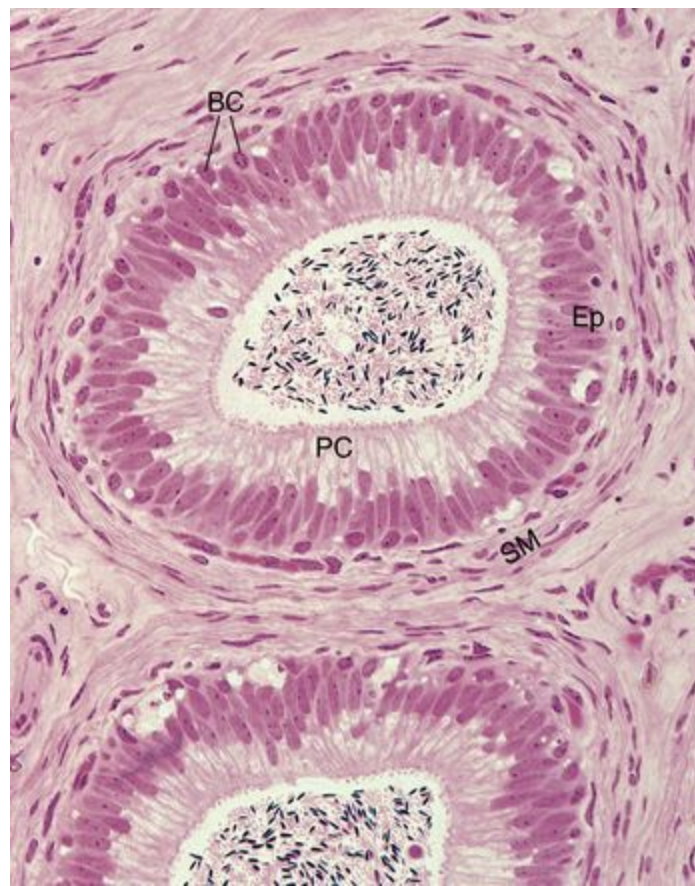


Figura 21-16 Fotomicrografia do epidídimo de macaco (270×). Células basais (BC), epitélio (Ep), células principais (PC), músculo liso (SM).

As curtas **células basais** deste epitélio variam de piramidais a poliédricas. Elas apresentam núcleos arredondados com grandes acúmulos de heterocromatina, que dão um aspecto denso a esta estrutura. O escasso citoplasma destas células é relativamente claro e com pouca quantidade de organelas. Acredita-se que as células basais funcionem como célulastronco, regenerando a si próprias assim como às células principais, em caso de necessidade.

As altas **células principais** do epitélio do epidídimo possuem núcleos ovais irregulares, com um ou dois grandes nucléolos. Estes núcleos são muito mais pálidos do que os das células basais e estão localizados no citoplasma basal da célula.

O citoplasma das células principais contém um abundante REG, localizado entre o núcleo e a membrana plasmática de superfície basal. O citoplasma também apresenta um grande aparelho de Golgi com localização supranuclear, numerosos túbulos e vesículas de REL localizados no citoplasma apical, endolisossomas e corpos multivesiculares. A membrana plasmática apical das células principais apresenta um grande número de vesículas pinocíticas e revestidas situadas na base dos muitos **estereocílios** que se projetam no lúmen do epidídimo. Estas longas extensões celulares ramificadas são microvilos imóveis, que parecem formar acúmulos quando aderem umas às outras.

As células principais reabsorvem o fluido do lúmen, que é endocitado pelas vesículas pinocíticas e levado para os endolisossomas, onde é eliminado. Além disso, estas células fagocitam restos citoplasmáticos que não foram removidos pelas células de Sertoli. As células principais também produzem **glicerofosfolina**, uma glicoproteína que inibe a capacitação dos

espermatozóides, prevenindo desta forma que o espermatozóide fertilize um ovócito secundário antes de entrar no trato genital feminino.

O epitélio do epidídimo é separado do tecido conjuntivo frouxo subjacente através de uma lâmina basal. Uma camada circular de células musculares lisas envolve a camada de tecido conjuntivo. **Contrações peristálticas** desta camada auxiliam a condução dos espermatozóides para o ducto deferente.

Ducto Deferente (Canal Deferente)

O ducto deferente é um tubo muscular que conduz os espermatozóides da cauda do epidídimo para o ducto ejaculador.

Cada ducto deferente é um tubo muscular de parede espessa, com um pequeno lúmen irregular, que conduz os espermatozóides da cauda do epidídimo para o ducto ejaculador (Fig. 21-1 e Fig. 21-2).

O **epitélio pseudo-estratificado cilíndrico** estereociliado da mucosa do ducto deferente é semelhante ao do epidídimo, porém as células principais são mais baixas. Uma lâmina basal separa o epitélio do tecido conjuntivo frouxo fibroelástico subjacente, que possui numerosas pregas que dão um aspecto irregular ao lúmen. A espessa túnica de músculo liso que envolve o tecido conjuntivo é constituída por três camadas: camadas longitudinais interna e externa e uma camada circular média interposta entre ambas. A túnica muscular é revestida por uma delgada camada de tecido conjuntivo frouxo fibroelástico.

CORRELAÇÕES CLÍNICAS

Como o ducto deferente possui uma parede muscular de 1 mm de espessura, ele é facilmente perceptível através da pele do escroto como um túbulo denso rolante. A **vasectomia** (remoção cirúrgica de parte do ducto deferente) é realizada através de um pequeno corte no saco escrotal, tornando, desta maneira, a pessoa infértil.

A porção terminal dilatada de cada ducto deferente, denominada **ampola**, apresenta uma mucosa espessa e altamente pregueada. Quando a ampola se aproxima da próstata, ela recebe o ducto da vesícula seminal. A continuação da junção da ampola com a vesícula seminal é denominada **ducto ejaculatório**.

Ducto Ejaculador

A ampola do ducto deferente liga-se à vesícula seminal formando o ducto ejaculador, que penetra na próstata e se abre na uretra prostática.

Cada ducto ejaculador é um túbulo reto e curto, que penetra na próstata e é envolvido por ela (Fig. 21-1). O ducto ejaculador termina ao perfurar a região posterior da uretra prostática no **colículo**

seminal. O lúmen do ducto ejaculador é revestido por um epitélio simples cilíndrico. O tecido conjuntivo subepitelial é pregueado, uma característica responsável pelo aspecto irregular de seu lúmen. O ducto ejaculador não possui músculo liso em sua parede.

GLÂNDULAS GENITAIS ACESSÓRIAS

O sistema reprodutor masculino possui cinco **glândulas acessórias**: um par de vesículas seminais, uma próstata única e um par de glândulas bulbouretrais ([Fig. 21-1](#)).

Vesículas Seminais

As duas vesículas seminais, localizadas adjacentes à parede posterior da próstata, secretam um fluido viscoso que constitui cerca de 70% do ejaculado.

As duas vesículas seminais são estruturas tubulosas, altamente contorcidas, que medem cerca de 15 cm de comprimento. Elas estão localizadas entre a região posterior do colo da bexiga e a próstata e se unem à ampola do ducto deferente logo acima da próstata.

A mucosa da vesícula seminal é altamente contorcida, formando fundos-de-saco semelhantes a labirintos que, em três dimensões, são observados se abrindo em um lúmen central. O lúmen é revestido por um **epitélio pseudo-estratificado cilíndrico** composto de células basais curtas e células cilíndricas baixas (Fig. 21-17).

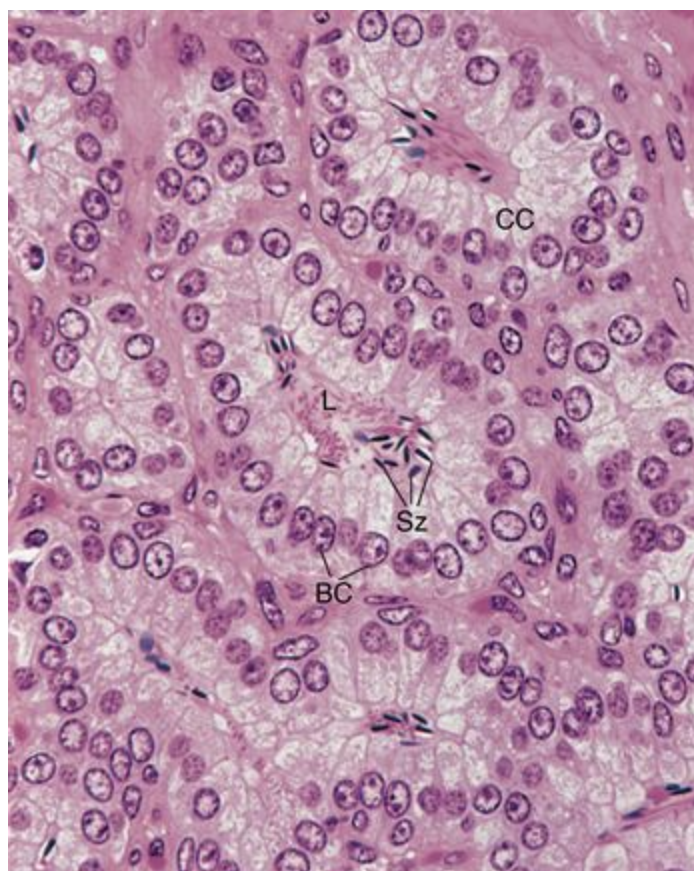


Figura 21-17 Fotomicrografia da vesícula seminal de macaco (270×). Células basais (BC), células cilíndricas (CC), lúmen (L), espermatozoides (Sz).

Cada **célula cilíndrica** possui numerosos microvilos curtos e um flagelo único que se projeta no lúmen da glândula. O citoplasma destas células apresenta RER, aparelho de Golgi, numerosas mitocôndrias, algumas gotículas lipídicas e do pigmento lipocromo, e abundantes grânulos de secreção. A altura das células varia diretamente com os níveis de testosterona no sangue. O tecido conjuntivo subepitelial é **fibroelástico** e é envolvido por células musculares lisas dispostas em uma camada circular interna e uma camada longitudinal externa. A **túnica de músculo liso** é, por sua vez, circundada por uma delgada camada de tecido conjuntivo fibroelástico (adventícia).

Antes, acreditava-se que as vesículas seminais armazenavam espermatozóides, alguns dos quais estão sempre presentes no lúmen desta glândula. Hoje, sabe-se que estas glândulas produzem um viscoso e amarelado **fluido seminal rico em frutose** que constitui 70% do volume do sêmen. Embora o fluido seminal também contenha aminoácidos, citratos, prostaglandinas e proteínas, a frutose é seu principal componente, porque ela é a fonte de energia para os espermatozóides. A cor amarela clara característica do sêmen é devida ao pigmento lipocromo liberado pelas vesículas seminais.

Próstata

A próstata, uma glândula que envolve uma porção inicial da uretra, secreta fosfatase ácida, fibrinolizina e ácido cítrico diretamente no lúmen da uretra.

A próstata, a maior das glândulas acessórias, é atravessada pela uretra e perfurada pelos ductos ejaculadores (Fig. 21-18). A delgada **cápsula** desta glândula é constituída por um tecido conjuntivo denso não-modelado, ricamente vascularizado, entremeado por **células musculares lisas**. O **estroma** de tecido conjuntivo desta glândula é derivado da cápsula e, conseqüentemente, também é enriquecido por fibras musculares lisas, além das células normais do tecido conjuntivo.

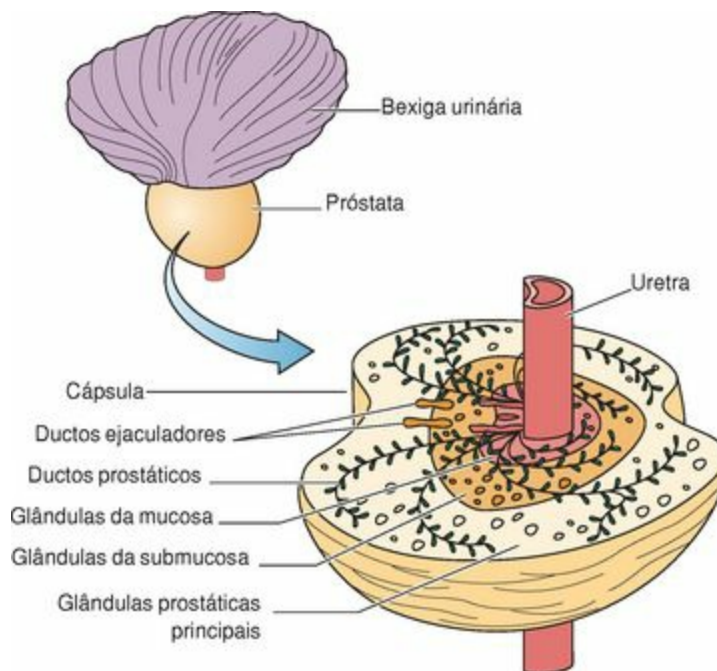


Figura 21-18 Próstata humana.

A próstata, um conglomerado de 30 a 50 **glândulas tubuloalveolares compostas** individuais, dispõese em três camadas distintas concêntricas:

Glândulas da mucosa

Glândulas da submucosa

Glândulas principais

Cada glândula tubuloalveolar possui o seu próprio ducto, que lança o produto de secreção na uretra prostática.

As **glândulas da mucosa** são as mais próximas da uretra e, por isso, são as glândulas mais curtas. As **glândulas da submucosa** são periféricas às glândulas da mucosa, e são, conseqüentemente, mais longas do que as glândulas da mucosa. As **glândulas principais**, as mais periféricas, são as maiores e mais numerosas das glândulas e constituem a maior parte da próstata.

As unidades secretoras da próstata são revestidas por um **epitélio simples cilíndrico a pseudo-estratificado** (Fig. 21-19), cujas células são bem dotadas com organelas responsáveis pela síntese e

acondicionamento de proteínas. Conseqüentemente, estas células possuem um REG abundante, um aparelho de Golgi grande, numerosos grânulos de secreção (Fig. 21-20) e muitos lisossomas.

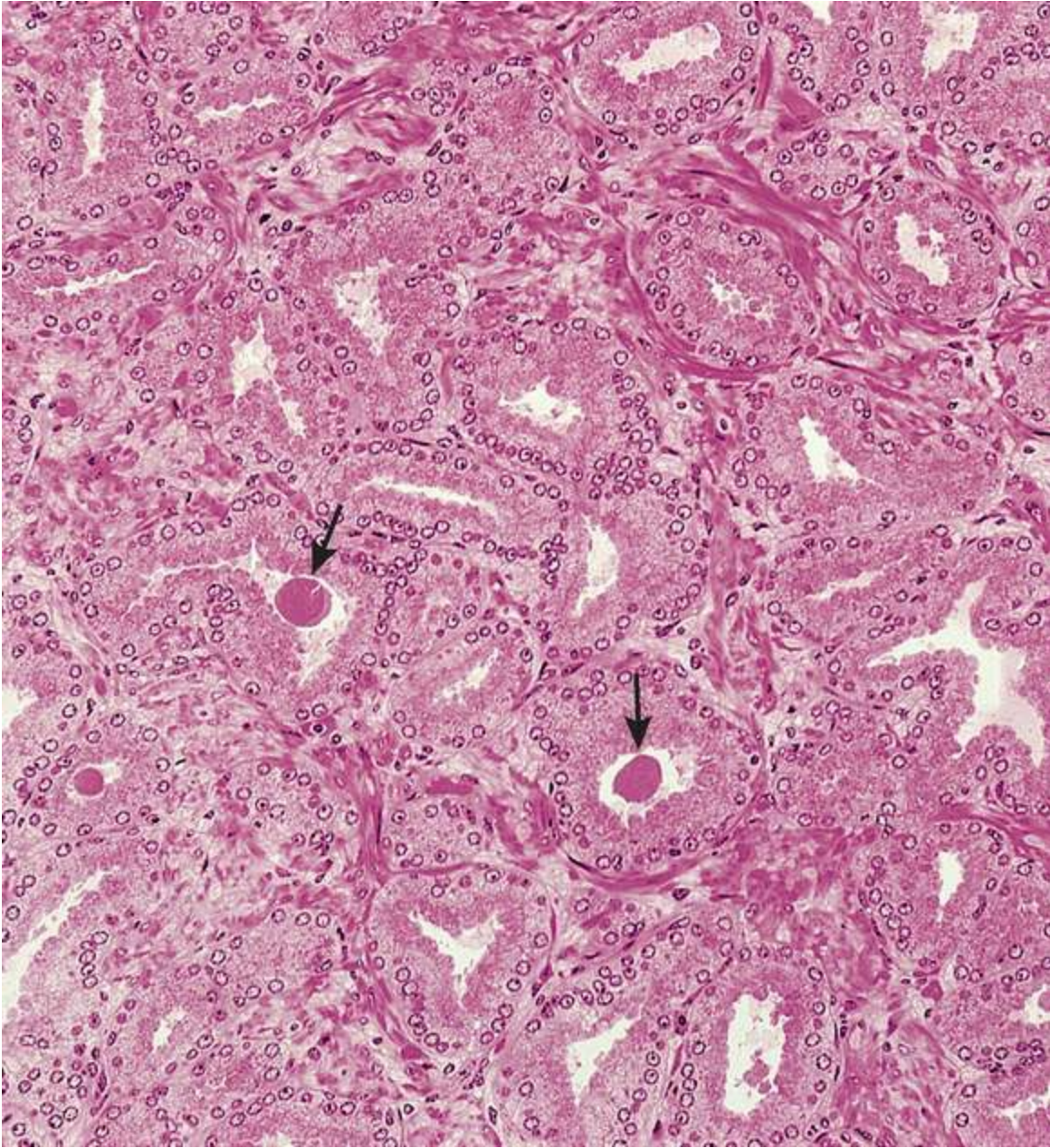


Figura 21-19 Fotomicrografia da próstata de macaco (132×). Observe as áreas de concreções prostáticas (*setas*).

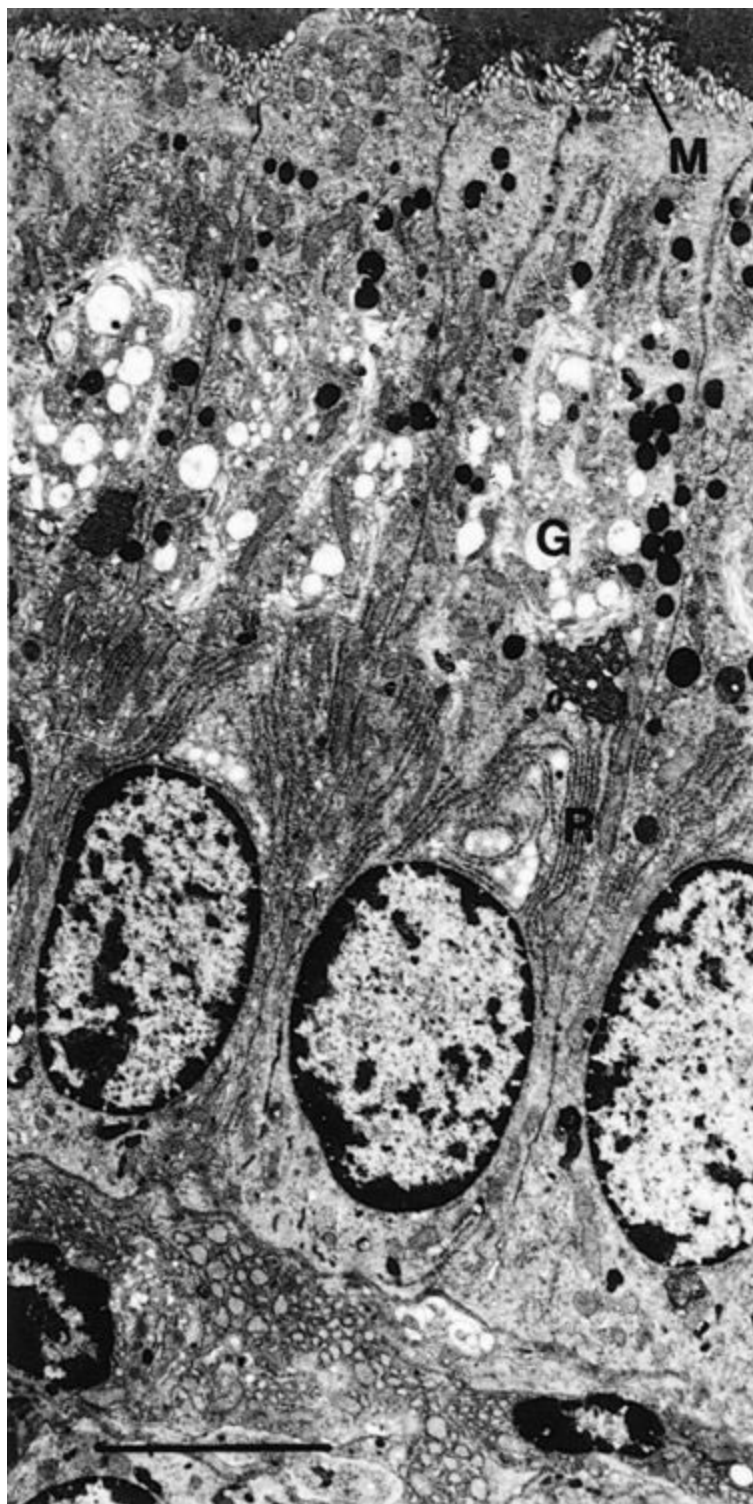


Figura 21-20 Eletromicrografia da próstata de hamster. G, aparelho de Golgi; M, microvilos; R, retículo endoplasmático granular. Barra = 5 μ m.

(De Toma JG, Buzzell GR: Fine structure of the ventral and dorsal lobes of the prostate in a young adult Syrian hamster, Mesocricetus auratus. Am J Anat 181:132-140, 1988.)

O lúmen dos alvéolos prostáticos freqüentemente contém **concreções prostáticas (corpos amiláceos)**, arredondadas a ovais, compostas por glicoproteínas calcificadas, que aumentam em número com o avanço da idade (Fig. 21-19). O significado destas concreções não é conhecido.

A **secreção prostática** constitui uma parte do sêmen. Ela é um líquido seroso, branco, rico em lipídios, enzimas proteolíticas, fosfatase ácida, fibrinolissina e ácido cítrico. A formação, síntese e

liberação das secreções prostáticas são reguladas pela **diidrotestosterona**, a forma ativa da testosterona.

CORRELAÇÕES CLÍNICAS

À medida que os homens envelhecem, o estroma prostático e as glândulas da mucosa e da submucosa começam a crescer, uma condição denominada **hipertrofia prostática benigna**. O aumento da próstata estrangula parcialmente o lúmen da uretra, resultando em dificuldades na micção. Aproximadamente 40% dos homens com 50 anos de idade são atingidos por esta condição; a porcentagem aumenta para 95% em homens com 80 anos de idade.

A segunda forma mais comum de câncer em homens é o **adenocarcinoma da próstata**. Ele afeta aproximadamente 30% dos homens com mais de 75 anos de idade. Frequentemente, as células cancerosas entram no sistema circulatório e fazem metástases nos ossos. Foi desenvolvido um simples exame de sangue que detecta o **antígeno prostático específico (PSA)**, permitindo a detecção precoce do adenocarcinoma prostático. Apesar de o crescimento do tumor poder ser detectado pela palpação digital através do reto, uma biópsia é necessária para a confirmação. Cirurgia ou radioterapia são os tratamentos mais comuns, mas eles não são possíveis sem causar efeitos locais como impotência e incontinência.

Glândulas Bulbouretrais

As duas glândulas bulbouretrais, localizadas na raiz do pênis, secretam uma solução lubrificante e viscosa diretamente na uretra.

As glândulas bulbouretrais (**glândulas de Cowper**) são pequenas (3 a 5 mm de diâmetro) e estão localizadas na raiz do pênis, junto ao início da uretra membranosa ([Fig. 21-1](#)). Sua cápsula fibroelástica contém não apenas fibroblastos e células musculares lisas, mas também fibras musculares esqueléticas derivadas dos músculos do diafragma urogenital. Septos derivados da cápsula dividem cada glândula em vários lóbulos. O epitélio destas glândulas tubulosas compostas varia de **cúbico simples** a **cilíndrico simples**.

A secreção produzida pelas glândulas bulbouretrais é um líquido espesso e viscoso, contendo galactose e ácido siálico, os quais provavelmente têm um papel na lubrificação do lúmen da uretra. Durante o processo de ejaculação, este fluido viscoso precede o restante do sêmen.

Histofisiologia das Glândulas Genitais Acessórias

As glândulas bulbouretrais secretam um fluido viscoso escorregadio que lubrifica o revestimento da uretra. Esta é a primeira das secreções glandulares a ser liberada após a ereção do pênis. Momentos antes da ejaculação, as secreções da próstata são lançadas na uretra, assim como os espermatozóides oriundos da ampola do ducto deferente. As secreções prostáticas aparentemente auxiliam os espermatozóides a adquirirem motilidade. As últimas secreções resultam das vesículas seminais, que são responsáveis por um aumento significativo no volume do sêmen. Seu fluido rico em frutose é utilizado pelos espermatozóides como fonte de energia.

O ejaculado, conhecido como **sêmen**, tem cerca de 3 mL de volume nos homens e é constituído pelas secreções das glândulas acessórias e por 200 a 300 milhões de espermatozóides.

PÊNIS

O pênis funciona como um órgão excretor de urina e como o órgão copulador masculino, depositando espermatozóides no trato reprodutor feminino.

O pênis é composto por três colunas de **tecido erétil**, cada qual contida dentro de uma cápsula de tecido conjuntivo denso fibroso, a **túnica albugínea** (Fig. 21-21).

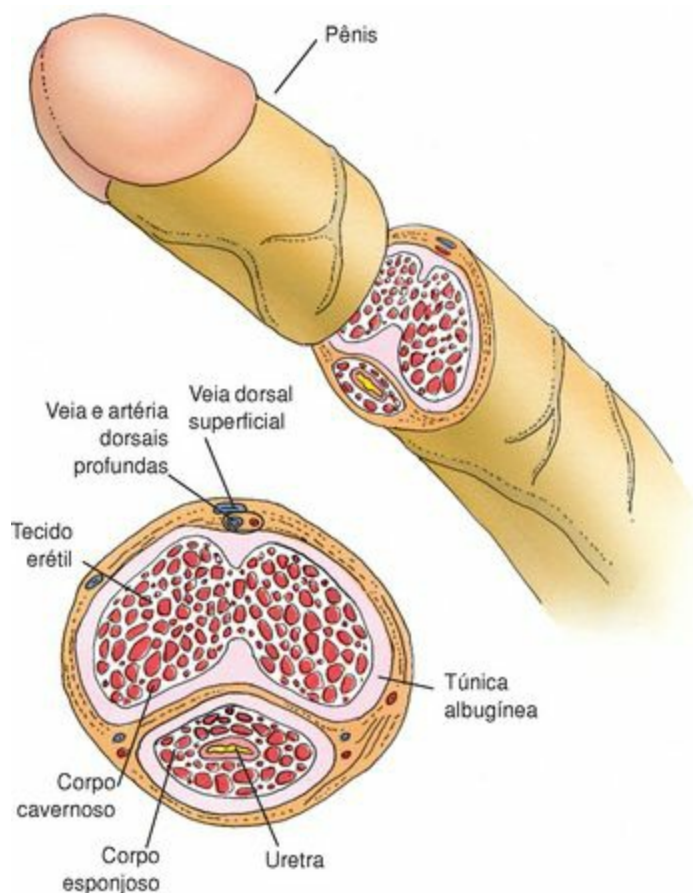


Figura 21-21 O pênis em corte transversal.

Duas das colunas de tecido erétil, os **corpos cavernosos**, estão localizadas dorsalmente; suas túnica albugíneas são descontínuas em algumas regiões, permitindo a comunicação entre seus tecidos eréteis. A terceira coluna de tecido erétil, o **corpo esponjoso**, está localizada ventralmente. Como o corpo esponjoso contém a porção peniana da uretra, ele também é denominado **corpo cavernoso da uretra**. A região distal do corpo esponjoso termina em uma porção bulbosa dilatada, a **glândula do pênis** (cabeça do pênis). A ponta da glândula do pênis é perfurada pela extremidade terminal da uretra, formando uma fenda vertical.

Os três corpos de tecido erétil estão envolvidos por uma bainha comum de tecido conjuntivo frouxo e cobertos por uma pele fina sem hipoderme. A pele da porção proximal do pênis possui pelos pubianos grossos e numerosas glândulas sudoríparas e sebáceas. A porção distal do pênis não possui pelos e apresenta apenas algumas glândulas sudoríparas. A pele continua distalmente em direção à glândula do pênis formando uma bainha retrátil, o **prepúcio**, o qual é revestido por uma

membrana mucosa úmida de epitélio estratificado pavimentoso não-queratinizado. Quando um indivíduo é circuncidado, é o prepúcio que é removido.

Estrutura do Tecido Erétil

Os espaços vasculares dentro do tecido erétil tornam-se cheios de sangue, provocando a ereção do pênis.

O tecido erétil do pênis contém numerosos espaços de formato variado, revestidos por endotélio e separados uns dos outros por trabéculas de tecido conjuntivo e células musculares lisas. Os espaços vasculares dos corpos cavernosos são maiores no centro e menores na periferia, próximos à túnica albugínea. Entretanto, os espaços vasculares do corpo esponjoso apresentam tamanhos semelhantes ao longo de toda a sua extensão. As trabéculas do corpo esponjoso contêm mais fibras elásticas e menos células musculares lisas do que as dos corpos cavernosos.

Os tecidos eréteis dos corpos cavernosos recebem sangue dos ramos das **artérias profunda e dorsal do pênis** (Fig. 21-21). Estes ramos penetram nas paredes das trabéculas do tecido erétil e formam plexos capilares, que fornecem algum fluxo sanguíneo para os espaços vasculares, ou formam artérias espiraladas (**artérias helicinas**), que são importantes fontes de sangue para os espaços vasculares durante a ereção do pênis.

A drenagem venosa ocorre através de três grupos de veias, os quais são drenados pela **veia dorsal profunda** (Fig. 21-21). Os três grupos de veias têm origem na base da glândula do pênis, na região dorsal dos corpos cavernosos, e na região ventral dos corpos cavernosos e do corpo esponjoso. Além disso, algumas das veias deixam o tecido erétil na raiz do pênis e desembocam no plexo de veias que drena a próstata.

Mecanismo de Ereção, Ejaculação e Detumescência

A ereção é controlada pelo sistema nervoso parassimpático; ela resulta de estímulos sexuais, táteis, olfativos, visuais, auditivos e/ou psicológicos. A ejaculação é controlada pelo sistema nervoso simpático.

Quando o pênis está flácido, os espaços vasculares do tecido erétil contêm pouco sangue. Nesta condição, a maior parte do fluxo de sangue arterial é desviada para anastomoses arteriovenosas que ligam os ramos das artérias profunda e dorsal do pênis a veias que lançam sangue na veia dorsal profunda (Fig. 21-22A). Desta maneira, o fluxo sangüíneo é desviado dos espaços vasculares do tecido erétil.

A **ereção** acontece quando o fluxo sangüíneo é deslocado para os espaços vasculares do tecido erétil (corpos cavernosos e, em menor extensão, corpo esponjoso), provocando o aumento do tamanho do pênis e tornando-o túrgido (Fig. 21-22B). Durante a ereção, a túnica albugínea que reveste os tecidos eréteis é distendida e diminui em espessura de 2 mm para 0,5 mm.

A mudança no fluxo sangüíneo que leva à ereção é controlada pelo **sistema nervoso parassimpático**, após um estímulo sexual (p. ex., estímulos prazerosos táteis, olfativos, visuais, auditivos e psicológicos). Os impulsos parassimpáticos estimulam a liberação local de **óxido nítrico**, que provoca o relaxamento do músculo liso dos ramos das artérias profunda e dorsal do pênis, aumentando o fluxo de sangue para o órgão. Simultaneamente, as anastomoses arteriovenosas sofrem constrição, desviando o fluxo de sangue para as artérias helicinas do tecido erétil. Quando estes espaços se tornam cheios de sangue, o pênis aumenta e torna-se túrgido, e acontece a ereção. As veias do pênis tornam-se comprimidas e o sangue fica retido nos espaços vasculares do tecido erétil, mantendo, desta maneira, o pênis em uma condição ereta (Fig. 21-22).

A estimulação contínua da glândula do pênis resulta na **ejaculação**, a expulsão forçada do **sêmen** a partir dos ductos genitais masculinos. Cada ejaculado, que tem um volume de cerca de 3 mL em humanos, é constituído pelas secreções das glândulas genitais acessórias e por 200 a 300 milhões de espermatozóides. Após a ereção, as glândulas bulbouretrais liberam um fluido viscoso que lubrifica o revestimento da uretra. Momentos antes da ejaculação, a próstata lança sua secreção na uretra e os espermatozóides da ampola dos dois ductos deferentes são liberados nos ductos ejaculadores. A secreção prostática aparentemente auxilia os espermatozóides a adquirirem motilidade. A secreção final adicionada ao sêmen é um fluido rico em frutose, liberado pelas vesículas seminais, que fornece energia para os espermatozóides. Esta secreção forma a maior parte do volume do ejaculado.

CORRELAÇÕES CLÍNICAS

Normalmente, um único ejaculado contém aproximadamente de 50 a 100 milhões de espermatozóides por mililitro. O homem cujo número de espermatozóides é menor do que 20 milhões por mililitro de ejaculado é considerado **estéril**.

A incapacidade de alcançar uma ereção é denominada **impotência**. A disfunção erétil

temporária pode resultar de fatores psicológicos ou drogas (p. ex., álcool), enquanto a impotência permanente pode ser causada por muitos fatores, incluindo lesões em certas regiões do cérebro e hipotálamo, assim como lesões na medula espinal, mal funcionamento da inervação autônoma, derrame, doença de Parkinson, diabetes, esclerose múltipla, e também por transtornos psicológicos.

A ejaculação, ao contrário da ereção, é regulada pelo **sistema nervoso simpático**. Estes impulsos desencadeiam a seguinte sequência de acontecimentos:

A contração do músculo liso dos ductos genitais e das glândulas genitais acessórias forçam o sêmen para dentro da uretra.

O músculo do esfíncter da bexiga urinária se contrai, impedindo a liberação de urina (ou a entrada de sêmen na bexiga).

O músculo bulboesponjoso, que envolve a extremidade proximal do corpo esponjoso (bulbo do pênis), sofre contrações rítmicas poderosas, que resultam na expulsão forçada do sêmen da uretra.

A ejaculação é seguida pelo término dos impulsos parassimpáticos para os vasos sangüíneos que irrigam o pênis. Como resultado, as anastomoses arteriovenosas são reativadas, o fluxo sangüíneo através das artérias profunda e dorsal do pênis diminui, e a drenagem venosa esvazia lentamente o sangue dos espaços vasculares dos tecidos eréteis. Quando o sangue é drenado destes espaços vasculares, o pênis sofre **detumescência** e torna-se flácido.

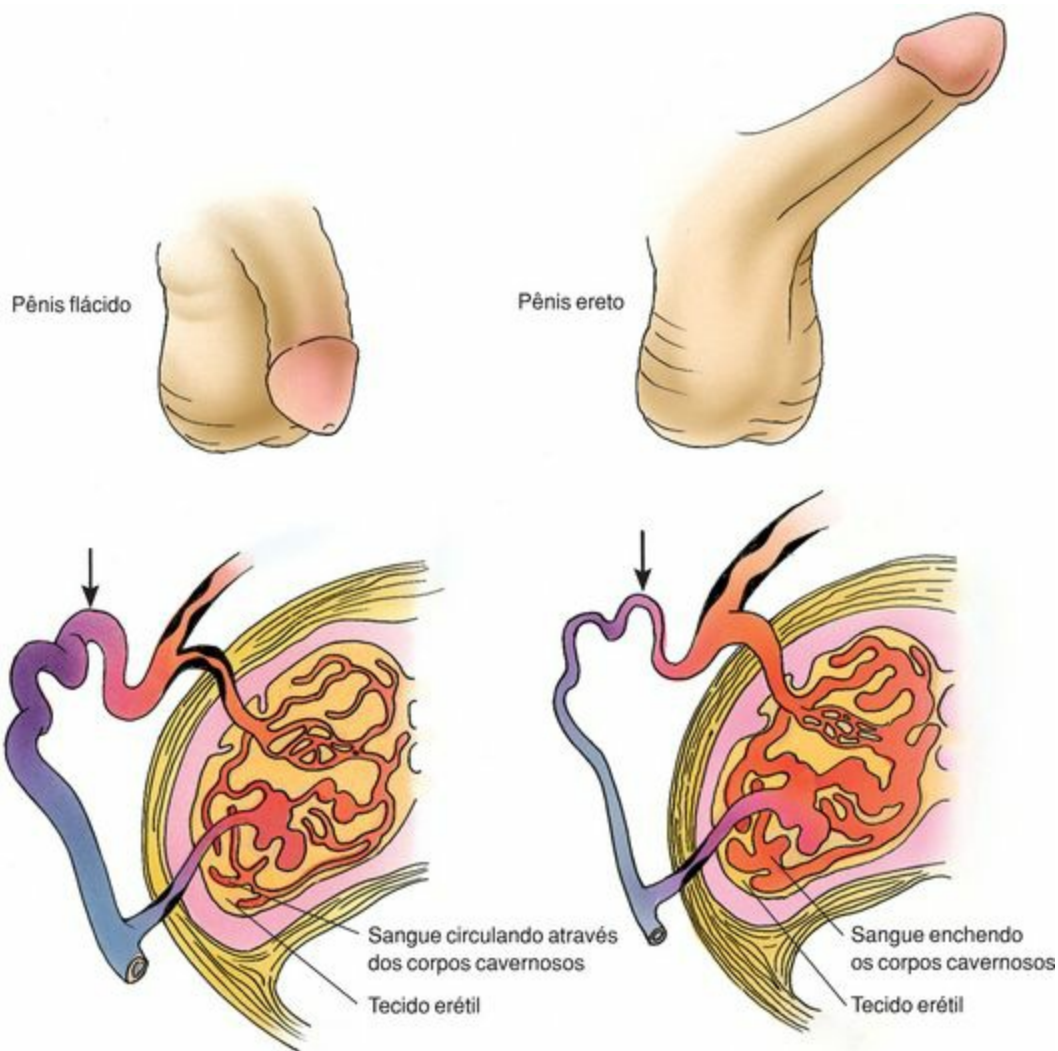


Figura 21-15 Circulação no pênis flácido e ereto. A anastomose arteriovenosa (*seta*) no pênis flácido está aberta e desvia o fluxo sangüíneo para a drenagem venosa. No pênis ereto, a anastomose arteriovenosa está contraída, aumentando o fluxo sangüíneo para os espaços vasculares do tecido erétil, levando o pênis a tornar-se túrgido com sangue.

(Adaptado de Conti G: *Acta Anat* 5:217, 1952.)

CORRELAÇÕES CLÍNICAS

O neurotransmissor **óxido nítrico (NO)** liberado pelas células endoteliais dos capilares ativa a guanilatociclase das células musculares lisas que produzem monofosfato cíclico de guanosina (GMPc) a partir do trifosfato de guanosina (GTP) que, deste modo, provoca o relaxamento das células musculares lisas. O relaxamento das células musculares lisas permite o acúmulo de sangue nos espaços vasculares, e este aumento dos vasos comprime o pequeno canal do retorno venoso que drena os espaços cavernosos, resultando na ereção do pênis.

Após a ejaculação ou quando cessam os impulsos parassimpáticos e os níveis de GMPc diminuem, outra enzima, a **fosfodiesterase (PDE)**, degrada o GMPc, permitindo que as contrações das células musculares lisas ocorram novamente; assim, os espaços cavernosos começam a ter o sangue drenado e a ereção termina.

Embora o **sildenafil (Viagra)** tenha sido originalmente desenvolvido para o tratamento da insuficiência cardíaca, foi verificado que ele produz ereções em muitos pacientes. Outros estudos mostraram que o medicamento bloqueia a fosfodiesterase e, desta maneira, inibe a degradação de GMPc, levando à ereção.

Sentidos Especiais

As terminações nervosas periféricas são de dois tipos estruturais: (1) as terminações de axônios, as quais transmitem impulsos do sistema nervoso central (SNC) para os músculos esqueléticos e lisos (**terminações motoras**) ou para glândulas (**terminações estimuladoras de secreção**) e (2) as terminações dendríticas, denominadas **terminações sensitivas** ou **receptores sensoriais**, as quais recebem estímulos variados e transmitem estas informações sensitivas para o SNC. Estes receptores sensoriais são classificados em três tipos, dependendo da fonte do estímulo, e são componentes das vias aferentes somáticas e viscerais gerais ou especiais:

Exteroceptores

Proprioceptores

Interoceptores

Os **exteroceptores**, situados próximos à superfície do corpo, são especializados para a recepção de estímulos advindos do meio ambiente externo. Estes receptores, sensíveis à temperatura, tato, pressão e dor, são componentes das vias **aferentes somáticas gerais** e são descritos na primeira parte deste capítulo. Outros exteroceptores, especializados na percepção da luz (sentido da visão) e do som (sentido da audição), fazem parte das vias **aferentes somáticas especiais** (discutidas adiante). Os estímulos olfativos e gustativos são percebidos por terminações nervosas específicas situadas nas vísceras dos sistemas respiratório e digestivo, respectivamente; estes exteroceptores são classificados na **modalidade aferente visceral especial**. Os receptores para odores (sentido do olfato) são discutidos no [Capítulo 15](#), e os receptores gustativos são discutidos no [Capítulo 16](#).

Proprioceptores são receptores especializados localizados nas cápsulas das articulações, tendões e fibras intrafusais dos músculos ([Cap. 8](#)). Estes receptores **aferentes somáticos gerais** transmitem informações sensitivas para o SNC, as quais são traduzidas em informações que as relacionam à percepção do corpo no espaço e do seu movimento. Alguns receptores do **mecanismo vestibular (do equilíbrio)** (veja adiante), localizados no ouvido interno, são especializados para a recepção de estímulos relacionados a vetores de movimento dentro da cabeça; este estímulo é transmitido ao encéfalo para processamento da percepção do movimento e manutenção do equilíbrio.

Interoceptores são receptores especializados que percebem informações sensoriais provenientes de diferentes órgãos do corpo; portanto, a modalidade que executa esta função é a **aferente visceral geral**.

RECEPTORES PERIFÉRICOS ESPECIALIZADOS

Alguns receptores periféricos, especializados na recepção de determinados estímulos, incluem mecanorreceptores, termorreceptores e nociceptores.

As terminações dendríticas de alguns receptores sensoriais, situados em várias regiões do corpo, incluindo músculos, tendões, pele, fáscias e cápsulas articulares, são especializados para a recepção de determinados estímulos. Estas adaptações ajudam o dendrito a responder a um estímulo em particular. Por isso, estes receptores são classificados em três tipos:

Mecanorreceptores, que respondem ao tato (Fig. 22-1 a Fig. 22-3)

Termorreceptores, que respondem ao frio e ao calor

Nociceptores, que respondem à dor devida a estresses mecânicos, diferenças extremas de temperatura e substâncias químicas.

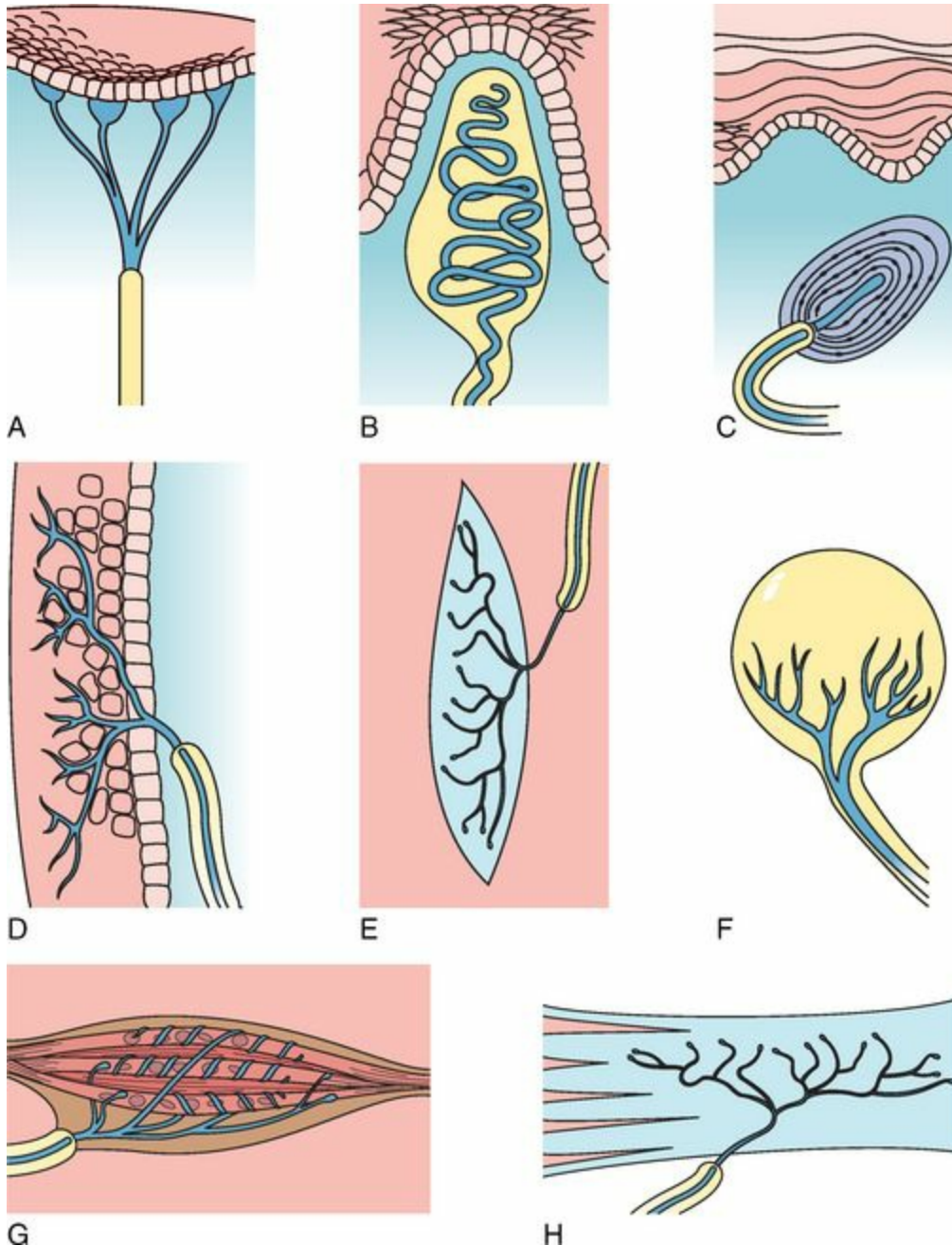


Figura 22-1 Vários mecanorreceptores. **A**, Disco de Merkel. **B**, Corpúsculo de Meissner. **C**, Corpúsculo de Pacini. **D**, Terminação nervosa peritriquial (desnuda). **E**, Corpúsculo de Ruffini. **F**, Bulbo terminal de Krause. **G**, Fuso neuromuscular. **H**, Órgão tendinoso de Golgi.

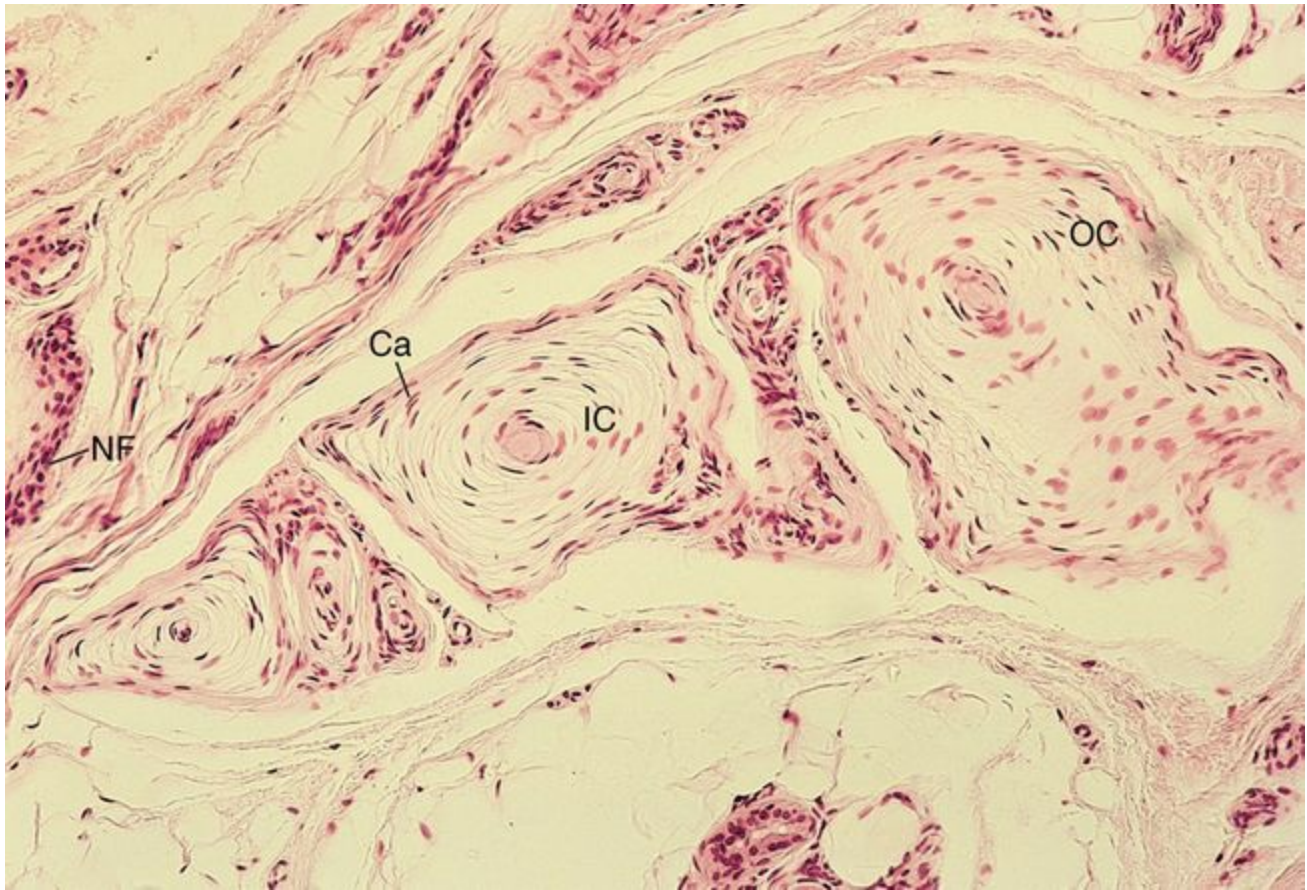


Figura 22-2 Corpúsculo de Pacini (132×). Ca, cápsula; IC, eixo interno; NF, fibra nervosa; OC, porção externa.

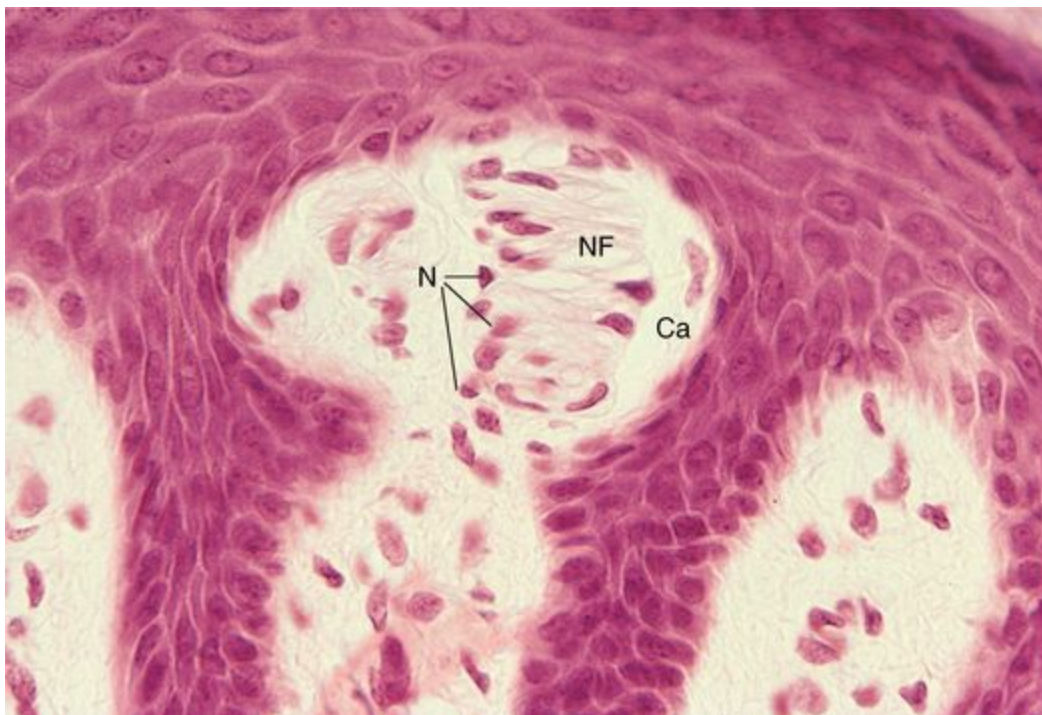


Figura 22-3 Corpúsculo de Meissner (540×). Ca, cápsula; N, núcleos; NF, fibra nervosa.

Embora estes receptores especializados geralmente sejam ativados por um determinado estímulo, qualquer estímulo suficientemente intenso pode ativar qualquer receptor.

Mecanorreceptores

Os mecanorreceptores respondem a estímulos mecânicos que são capazes de deformar o receptor ou os tecidos que o envolvem. Os estímulos que ativam os mecanorreceptores são tato, trações, vibrações e pressão.

Mecanorreceptores Não-encapsulados

Os mecanorreceptores não-encapsulados são receptores simples, amielínicos, presentes na pele, nos tecidos conjuntivos e em torno dos folículos pilosos.

As **terminações nervosas peritriquiais**, a forma mais simples de mecanorreceptores, são amielínicas, ou seja, as células de Schwann são amielínicas, e não estão cobertas por uma cápsula de tecido conjuntivo. Estas terminações nervosas estão situadas na epiderme da pele, especialmente nas regiões de grande sensibilidade, como a face e a córnea do olho, onde elas respondem a estímulos relacionados ao tato e à pressão (Fig. 22-1D). Adicionalmente, terminações nervosas peritriquiais estão enroladas em torno da base e da haste de folículos pilosos e atuam na percepção do tato relacionada à deformação dos pêlos. Além disso, algumas terminações nervosas desnudas funcionam como nociceptores ou como termorreceptores.

Os **discos de Merkel** são mecanorreceptores um pouco mais complexos (Fig. 22-1A). Especializados para a percepção de tato discriminatório, estes receptores são constituídos por uma terminação nervosa amielínica expandida associada a **células de Merkel**, que são células epiteliais especializadas dispersas entre os queratinócitos do estrato basal da epiderme da pele (Fig. 14-1). Estes receptores estão localizados principalmente em regiões da pele desprovidas de pêlos e em regiões do corpo mais sensíveis ao tato.

Mecanorreceptores Encapsulados

Os mecanorreceptores encapsulados apresentam estruturas características e estão presentes em locais específicos.

Os **corpúsculos de Meissner** (Fig. 22-3) são mecanorreceptores encapsulados especializados na **discriminação tátil**. Estes receptores estão localizados nas papilas dérmicas da porção glabra (sem pêlos) da pele espessa dos dedos e palmas das mãos, onde eles correspondem a cerca da metade dos receptores táteis. Eles também estão localizados nas pálpebras, nos lábios, na língua, nos mamilos, na pele do pé e do antebraço. Os corpúsculos de Meissner, os quais medem 80 por 30 μm , estão situados nas papilas dérmicas, com seu eixo maior orientado perpendicularmente à superfície da pele (Fig. 22-1B). Cada corpúsculo de Meissner é formado por três ou quatro terminações nervosas e por suas células de Schwann associadas, todos os quais encapsulados por tecido conjuntivo. Contidas dentro da cápsula são encontradas pilhas de células epitelióides, possivelmente células de Schwann modificadas ou fibroblastos, que servem para separar as terminações nervosas ramificadas. Os corpúsculos de Meissner são especialmente sensíveis a bordas e pontas e aos

movimentos destes objetos.

Os **corpúsculos de Pacini**, outro exemplo de mecanorreceptores encapsulados, estão situados na derme e na hipoderme da pele dos dedos das mãos e nas mamas, assim como no tecido conjuntivo das articulações, do periósteo e do mesentério. Estes mecanorreceptores são especializados para a percepção de pressão, tato e vibrações. Os corpúsculos de Pacini são grandes receptores ovóides, com 1 a 2 mm de comprimento por 0,1 a 0,7 mm de diâmetro (Figs. 22-1C e Fig. 22-2). Cada receptor é constituído por uma única fibra amielínica, que percorre todo o comprimento do corpúsculo. O **eixo** central do corpúsculo contém o terminal nervoso amielínico e suas células de Schwann, envolvidos por aproximadamente 60 camadas de fibroblastos modificados, estando cada camada separada da próxima por um pequeno espaço cheio de líquido. Um grupo adicional de 30 fibroblastos modificados, menos densos, envolve o eixo central e está, por sua vez, envolvido por tecido conjuntivo, que forma uma **cápsula** em torno do eixo central. A disposição das células nas lamelas faz com que o corte histológico de um corpúsculo de Pacini se assemelhe a uma cebola cortada.

As **terminações (corpúsculos) de Ruffini** são terminações encapsuladas situadas na derme da pele, nos leitos ungueais, nos ligamentos periodontais e nas cápsulas articulares. Estes grandes receptores, com 1 mm de comprimento por 0,2 mm de diâmetro (Fig. 22-1E), são constituídos por terminações nervosas amielínicas ramificadas, entremeadas com fibras colágenas e envolvidas por quatro ou cinco camadas de fibroblastos modificados. A cápsula de tecido conjuntivo que envolve cada um destes receptores está ancorada em cada extremidade, o que aumenta sua sensibilidade à distensão e à pressão na pele e nas cápsulas articulares.

Os **bulbos terminais de Krause** são terminações nervosas esféricas encapsuladas situadas na região papilar da derme, nas articulações, na conjuntiva, no peritônio, nas regiões genitais e no tecido conjuntivo subendotelial das cavidades oral e nasal (Fig. 22-1F). Antes, acreditava-se que eles eram receptores sensíveis ao frio, mas evidências atuais não confirmam este conceito. Sua função é desconhecida.

Tanto os fusos neuromusculares como os órgãos tendinosos de Golgi são mecanorreceptores encapsulados que participam da propriocepção. Os **fusos neuromusculares** (Fig. 22-1G) fornecem as informações relacionadas às mudanças no comprimento dos músculos, bem como a taxa de alteração do comprimento do músculo, e os **órgãos tendinosos de Golgi** (Fig. 22-1H) monitoram a tensão, assim como com a frequência na qual a tensão está sendo produzida durante os movimentos. As informações provenientes destas duas estruturas sensitivas são processadas principalmente em nível inconsciente na medula espinal; entretanto, estas informações também chegam ao cerebelo e até mesmo ao córtex cerebral, de modo que o indivíduo pode perceber a posição do músculo. Os órgãos tendinosos de Golgi e os fusos neuromusculares são discutidos no **Capítulo 8**.

Termorreceptores

Os termorreceptores, os quais respondem a diferenças de temperatura de cerca de 2°C, são de três tipos: receptores para o calor, receptores para o frio e nociceptores sensíveis à temperatura.

Embora receptores específicos para o calor não tenham sido identificados, acredita-se que estes receptores sejam terminações desnudas de pequenas fibras nervosas amielínicas, que respondem ao aumento da temperatura. Receptores de frio se originam de terminações nervosas desnudas de fibras mielínicas que se ramificam e penetram na epiderme. Como os termorreceptores não são ativados por estímulos físicos, acredita-se que eles respondam a diferenças de velocidade de reações bioquímicas dependentes de temperatura.

Nociceptores

Os nociceptores são receptores sensíveis à dor causada por estresse mecânico, extremos de temperatura e citocinas, como bradicinina, serotonina e histamina.

Os nociceptores são responsáveis pela percepção da dor. Estes receptores são terminações desnudas de fibras nervosas mielínicas, que se ramificam livremente na derme antes de entrar na epiderme. Os nociceptores são divididos em três grupos: (1) os que respondem a estresse ou lesão mecânicos; (2) os que respondem a extremos de calor ou frio, e (3) os que respondem a compostos químicos como bradicinina, serotonina e histamina.

OLHO

O globo ocular é composto por três túnicas: fibrosa, vascular e nervosa.

Os olhos (globos oculares), com aproximadamente 24 mm de diâmetro, estão situados dentro de órbitas ósseas ocas do crânio. Eles são os **órgãos fotossensíveis** do corpo. A luz passa através da córnea, do cristalino (lente do olho) e de várias estruturas refringentes do globo ocular; em seguida, a luz é focalizada pelo cristalino sobre a porção sensível à luz da túnica nervosa do olho, a **retina**, a qual contém as células fotossensíveis, os **cones e os bastonetes**. A informação visual passa por uma série de camadas de neurônios e células de sustentação, sendo transmitida pelo nervo óptico ao encéfalo, onde é processada.

Por volta da 4ª semana de desenvolvimento, os olhos começam a desenvolver-se a partir de três fontes diferentes. Primeiramente são observadas evaginações do prosencéfalo (cérebro anterior), que formarão a retina e o nervo óptico. Em consequência do crescimento continuado desta estrutura, o ectoderma superficial é induzido a formar o cristalino e algumas das estruturas acessórias da porção anterior do olho. Em um momento subsequente do desenvolvimento, o mesênquima adjacente se condensa para formar as demais túnicas e estruturas associadas do globo ocular.

O globo ocular é composto por três túnicas, ou camadas (Fig. 22-4):

Uma **túnica fibrosa**, que forma a resistente camada externa do olho

Uma **túnica vascular**, a camada média pigmentada e vascularizada

Uma **túnica nervosa**, a retina, que constitui a camada mais interna

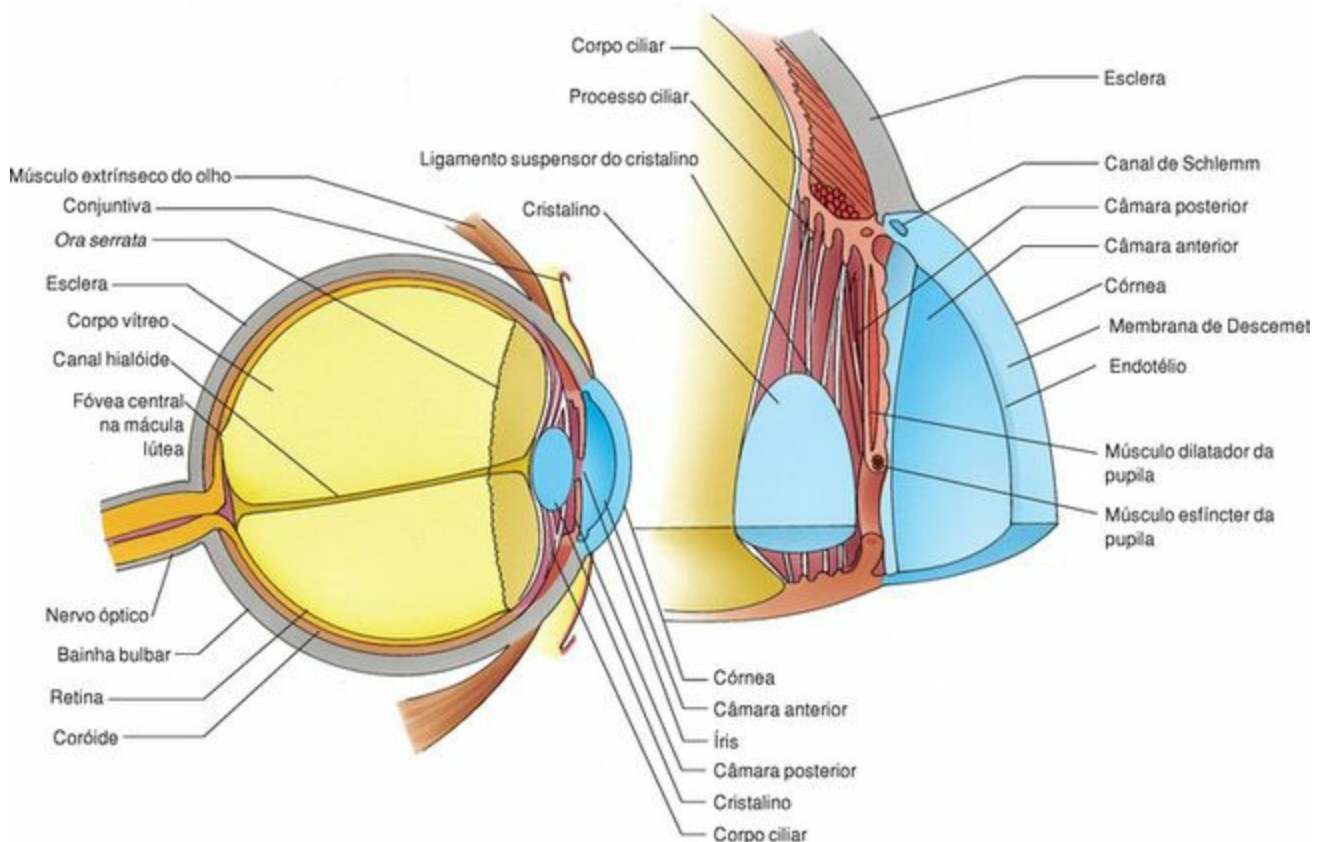


Figura 22-4 Anatomia do olho (globo ocular).

A túnica fibrosa do olho também recebe as inserções dos **músculos extrínsecos** do olho, os quais são responsáveis pelos movimentos coordenados dos olhos que lhes permitem ter acesso a vários campos visuais. Músculos lisos localizados dentro do olho promovem a acomodação visual, fazendo a focalização do cristalino e controlando a abertura da pupila. Situada fora do globo ocular, mas dentro da órbita, encontra-se a **glândula lacrimal**, que secreta o **fluido lacrimal** (lágrimas) que umedece a superfície anterior do olho. As lágrimas umedecem o olho e a superfície interna das pálpebras ao passar pela **conjuntiva**, uma membrana transparente que cobre e protege a superfície anterior do olho.

Túnica Fibrosa

A túnica fibrosa é constituída pela esclera e pela córnea.

A túnica fibrosa, a túnica mais externa do olho, está dividida em esclera e córnea (Fig. 22-4). A **esclera**, de tonalidade branca e opaca, cobre os cinco sextos posteriores do globo ocular, enquanto a **córnea**, transparente e incolor, cobre o sexto anterior do olho.

Esclera

A esclera, branca e opaca, é composta por fibras de colágeno do tipo I entrelaçadas com fibras elásticas.

A esclera, a parte branca do olho, é quase totalmente destituída de vasos sangüíneos. Ela é uma resistente camada de tecido conjuntivo denso modelado fibroso, com cerca de 1 mm de espessura em sua parte posterior, tornando-se mais delgada no equador, para em seguida se espessar novamente perto de sua junção com a córnea. Ela é composta por feixes entrelaçados de fibras de colágeno tipo I, que se alternam com redes de fibras elásticas; esta disposição dá forma ao olho, a qual é mantida pela pressão intra-ocular dada pelo humor aquoso (situado em posição anterior ao cristalino) e pelo corpo vítreo (situado em posição posterior ao cristalino).

Os fibroblastos localizados no tecido conjuntivo da esclera são células alongadas e achatadas. Melanócitos estão situados nas regiões mais profundas da esclera. Os tendões dos músculos extra-oculares se inserem na camada superficial de tecido conjuntivo denso da esclera, a qual é envolvida pela **cápsula de Tenon**, uma bainha fascial que cobre o nervo óptico e o globo ocular em direção anterior até a região ciliar. Esta bainha, que separa o globo ocular da gordura periorbital, está ligada à esclera por uma delgada camada de tecido conjuntivo frouxo, denominada **episclera**. O olho, juntamente com suas várias partes e músculos extra-oculares ligados a ele, move-se em uníssono dentro da órbita óssea preenchida por gordura periorbital.

Córnea

A córnea constitui o sexto anterior, transparente e saliente, do olho.

A córnea é a porção anterior transparente avascular e altamente innervada da túnica fibrosa, que faz saliência na parte anterior do olho. Ela é levemente mais espessa do que a esclera e é constituída por cinco camadas histologicamente distintas:

Epitélio corneano

Membrana de Bowman

Estroma

Membrana de Descemet

Endotélio corneano

O **epitélio corneano**, a continuação da conjuntiva (uma membrana mucosa que cobre a esclera

anterior e reveste a superfície interna das pálpebras), é um epitélio estratificado pavimentoso não-queratinizado, com cinco a sete camadas de células de espessura, que cobre a superfície anterior da córnea. As células superficiais, maiores, possuem microvilos e zônulas de oclusão. As demais células do epitélio corneano possuem interdigitações e formam desmossomas umas com as outras. Seu citoplasma contém o conjunto usual de organelas juntamente com filamentos intermediários. O epitélio corneano é ricamente innervado por numerosas terminações nervosas livres. Observam-se figuras de mitose principalmente perto da periferia da córnea, com um tempo de renovação de aproximadamente 7 dias. Lesões da córnea são reparadas rapidamente por células que migram para a lesão e cobrem a região lesada. Subseqüentemente, a atividade mitótica substitui as células que migraram para a lesão. O epitélio corneano também funciona transferindo água e íons do estroma para o saco conjuntival.

A **membrana de Bowman** está situada imediatamente abaixo do epitélio corneano. A microscopia eletrônica revela esta estrutura como uma lâmina fibrilar, com 6 a 30 μm de espessura, constituída por fibras de colágeno do tipo I aparentemente dispostas de forma aleatória. Acredita-se que a membrana de Bowman seja sintetizada pelo epitélio corneano e pelas células do estroma subjacente. Fibras nervosas sensitivas passam por esta estrutura penetram no epitélio e aí terminam.

O **estroma**, transparente, é a camada mais espessa da córnea, constituindo cerca de 90% da espessura total. Ele é constituído por tecido conjuntivo composto principalmente por fibras de colágeno do tipo I dispostas em 200 a 250 lamelas, cada uma com cerca de 2 μm de espessura. Dentro de cada lamela, as fibras colágenas estão dispostas paralelamente umas às outras, mas a orientação das fibras muda nas lamelas adjacentes. As fibras colágenas estão entremeadas com delgadas fibras elásticas imersas em substância fundamental contendo principalmente sulfato de condroitina e sulfato de queratano. Longos fibroblastos delicados, caracterizados como queratócitos, também estão presentes no estroma por entre os feixes de fibras colágenas. Durante a inflamação, linfócitos e neutrófilos também estão presentes no estroma. No **limbo** (junção esclerocorneana) há um sulco da esclera cuja face interna, no estroma, apresenta uma depressão que contém uma série de espaços revestidos por endotélio, que constituem a **rede trabecular** (ou espaço de Fontana), que conduz ao canal de Schlemm. O **canal de Schlemm** (ou seio venoso da Escuera), é o local por onde o humor aquoso sai da câmara anterior do olho e passa para o sistema venoso.

A **membrana de Descemet** é uma espessa membrana basal interposta entre o estroma e o endotélio subjacente. Embora esta membrana seja delgada (5 μm no nascimento) e homogênea nas pessoas mais jovens, a microscopia eletrônica mostrou que ela se torna mais espessa (17 μm) e apresenta estriações transversais e um padrão hexagonal de fibras em indivíduos idosos.

O **endotélio corneano**, o qual reveste a superfície interna (posterior) da córnea, é um epitélio simples pavimentoso. Ele é responsável pela síntese de proteínas necessárias para a secreção e manutenção da membrana de Descemet. Estas células apresentam numerosas vesículas pinocíticas e suas membranas plasmáticas possuem bombas de sódio que transportam íons sódio (Na^+) para dentro da câmara anterior; estes íons são acompanhados passivamente por íons cloreto (Cl^-) e água. Desta maneira, o excesso de líquido no estroma é reabsorvido pelo endotélio, mantendo o estroma

relativamente desidratado, um fator que contribui para a manutenção da qualidade refrativa da córnea.

Túnica Vascular

A túnica média do olho, a túnica vascular (ou úvea) é constituída por três partes: (1) a **coróide**, (2) o **corpo ciliar**, e (3) a **íris** (Fig. 22-4).

Coróide

A coróide, a porção posterior pigmentada da túnica média vascular, está frouxamente aderida à esclera e está separada da retina pela membrana de Bruch.

A coróide é a camada pigmentada, bem vascularizada, da parede posterior do globo ocular, que se encontra frouxamente fixada à túnica fibrosa. Ela é constituída por tecido conjuntivo frouxo contendo numerosos fibroblastos e outras células do tecido conjuntivo, e é ricamente suprida por vasos sangüíneos. A tonalidade negra da coróide é causada pela imensa quantidade de melanócitos aí presentes. Por causa da abundância de pequenos vasos sangüíneos na superfície interna da coróide, esta região é denominada **camada coriocapilar** e é responsável pelo fornecimento de nutrientes para a retina. A coróide está separada da retina pela **membrana de Bruch**, uma membrana com 1 a 4 µm de espessura constituída por uma rede de fibras elásticas situada na região central e delimitada de ambos os lados por camadas de fibras colágenas. A face externa de ambas as camadas de fibras colágenas está coberta por uma lâmina basal pertencente aos capilares, de um lado, e ao epitélio pigmentar da retina, do outro.

Corpo Ciliar

O corpo ciliar, uma porção cuneiforme da coróide, está situado no lúmen do globo ocular, entre a íris e o corpo vítreo, e se projeta em direção ao cristalino.

O corpo ciliar, uma extensão cuneiforme da coróide que circunda a parede interna do olho ao nível do cristalino, ocupa o espaço entre a *ora serrata* da retina e a íris. Uma das superfícies do corpo ciliar se encontra com a esclera, na junção esclerocorneana, enquanto a outra se encontra com o corpo vítreo, e a superfície medial se projeta em direção do cristalino formando curtas projeções digitiformes, denominadas **processos ciliares**.

O corpo ciliar é constituído por tecido conjuntivo frouxo contendo numerosas fibras elásticas, vasos sangüíneos e melanócitos. A superfície interna é revestida pela **parte ciliar da retina**, uma camada pigmentada da retina constituída por duas camadas de células. A camada celular externa, voltada para o lúmen do globo ocular, é um epitélio cilíndrico não pigmentado (**epitélio ciliar não-pigmentado**), enquanto a camada celular interna é constituída por um epitélio simples cilíndrico pigmentado (**epitélio ciliar pigmentado**), rico em melanina.

O terço anterior do corpo ciliar tem cerca de 70 **processos ciliares**, que se irradiam de um eixo central de tecido conjuntivo contendo abundantes capilares fenestrados. Fibras do sistema elástico, compostas por microfibrilas de fibrilina (**fibras da zônula ciliar**) se irradiam dos processos ciliares e se inserem na cápsula do cristalino, formando os **ligamentos suspensores do cristalino**, os quais

mantêm o cristalino ancorado em seu lugar.

Os processos ciliares são revestidos pelas mesmas duas camadas de epitélio que cobrem o corpo ciliar. A camada interna não-pigmentada tem muitas interdigitações e invaginações; suas células transportam um filtrado do plasma, pobre em proteínas, o **humor aquoso**, para dentro da câmara posterior do olho. O humor aquoso flui da câmara posterior para a câmara anterior passando pela **abertura da pupila**, situada entre a íris e o cristalino. O humor aquoso sai da câmara anterior, passa para o interior da rede trabecular próxima ao limbo e, finalmente, como descrito antes, entra no canal de Schlemm (ou seio venoso da Escuera), que o conduz diretamente para o sistema venoso. O humor aquoso fornece nutrientes e oxigênio para o cristalino e para a córnea.

A maior parte do corpo ciliar é constituída por três feixes de células musculares lisas que formam o **músculo ciliar**. Um dos feixes, por causa de sua orientação, distende a coróide alterando a abertura do canal de Schlemm para a drenagem do humor aquoso. Os outros dois feixes musculares, presos ao esporão da esclera, funcionam reduzindo a tensão da zônula. As contrações deste músculo, mediadas por fibras parassimpáticas do nervo oculomotor (III par de nervos cranianos), distendem a coróide, reduzindo assim a tensão dos ligamentos suspensores do cristalino. Em consequência disso, o cristalino torna-se mais espesso e mais convexo. Esta ação permite pôr em foco objetos próximos, um processo denominado **acomodação visual**. O relaxamento dos três feixes musculares aumenta a tensão na zônula; conseqüentemente, o cristalino fica mais plano, permitindo assim a focalização de objetos distantes. Ajustes constantes entre vários graus de contração e relaxamento são necessários para focalizar objetos distantes, intermediários e próximos.

CORRELAÇÕES CLÍNICAS

O **glaucoma** é uma condição resultante do aumento prolongado da pressão intra-ocular provocada pela drenagem deficiente do humor aquoso da câmara anterior do olho. Esta é uma das principais causas de cegueira no mundo. No **glaucoma crônico**, a condição mais comum, o aumento continuado da pressão causa lesão progressiva do olho, particularmente da retina; quando não tratado, causa cegueira.

Íris

A íris, a extensão anterior colorida da coróide, é um diafragma contrátil que controla a abertura pupilar.

A íris, a extensão mais anterior da coróide, está situada entre as câmaras anterior e posterior do olho e cobre totalmente o cristalino, exceto ao nível da **abertura pupilar (pupila)**. A íris é mais espessa no meio, adelgaçando-se ao aproximar-se de sua junção com o corpo ciliar e na borda da pupila. Sua superfície anterior é constituída por dois anéis concêntricos: a **zona pupilar**, mais próxima da pupila, e a **zona ciliar**, mais larga. A superfície anterior da íris é irregular, com depressões que se estendem para o seu interior; ela também contém sulcos de contração, facilmente

visíveis quando a pupila está dilatada. Uma camada incompleta de células pigmentadas e de fibroblastos cobre a superfície anterior da íris. Abaixo desta camada fica o estroma de tecido conjuntivo, pouco vascularizado, contendo numerosos fibroblastos e melanócitos, ao qual se segue uma zona de tecido conjuntivo frouxo bem vascularizado.

A superfície posterior da íris é lisa e está coberta pela continuação das duas camadas do epitélio da retina que cobrem o corpo ciliar. A superfície voltada para o cristalino é constituída por células fortemente pigmentadas, que bloqueiam a passagem da luz através da íris, exceto na pupila. As células epiteliais voltadas para o estroma da íris têm extensões que formam o **músculo dilatador da pupila**. Portanto, este músculo é de natureza mioepitelial. Outro músculo, o **músculo esfíncter da pupila**, forma um anel concêntrico em torno da pupila. A contração destes músculos lisos modifica o diâmetro da pupila. O diâmetro da pupila muda inversamente à quantidade de luz que penetra nela. Assim, uma luz forte causa a constrição do diâmetro pupilar, enquanto uma luz fraca o aumenta. O diâmetro da pupila é resultado da ação dos dois músculos intrínsecos localizados dentro da íris. O músculo dilatador da pupila, innervado pelo sistema nervoso simpático, dilata a pupila; o músculo esfíncter da pupila, innervado por fibras parassimpáticas do nervo oculomotor (III par craniano), constribe a pupila.

A abundante população de melanócitos no epitélio e no estroma da íris não somente bloqueia a passagem da luz para dentro do olho (exceto na pupila), mas também dá cor aos olhos. Os olhos são escuros quando o número de melanócitos é alto, e são azuis quando o número de melanócitos é baixo.

Cristalino

O cristalino, o disco biconvexo transparente situado diretamente atrás da pupila, focaliza os raios de luz sobre a retina.

O cristalino (ou lente) do olho é um disco transparente biconvexo e flexível, constituído por células epiteliais e seus produtos de secreção. O cristalino é constituído por três componentes: a cápsula do cristalino, o epitélio subcapsular e as fibras do cristalino (Fig. 22-4).

A **cápsula do cristalino** é uma lâmina basal, com 10 a 20 μm de espessura, contendo principalmente colágeno do tipo IV e glicoproteínas, que cobre as células epiteliais e envolve todo o cristalino. Esta estrutura elástica transparente e homogênea, que refrata a luz, é mais espessa em sua parte anterior.

O **epitélio subcapsular** está presente somente na superfície anterior e lateral do cristalino, imediatamente abaixo da cápsula do cristalino (Fig. 22-5). Ele é formado por uma única camada de células cúbicas, que se comunicam umas com as outras através de junções comunicantes. Os ápices destas células estão voltados para as fibras do cristalino e se interdigitam com elas, especialmente na vizinhança do equador, onde elas são alongadas e cilíndricas.

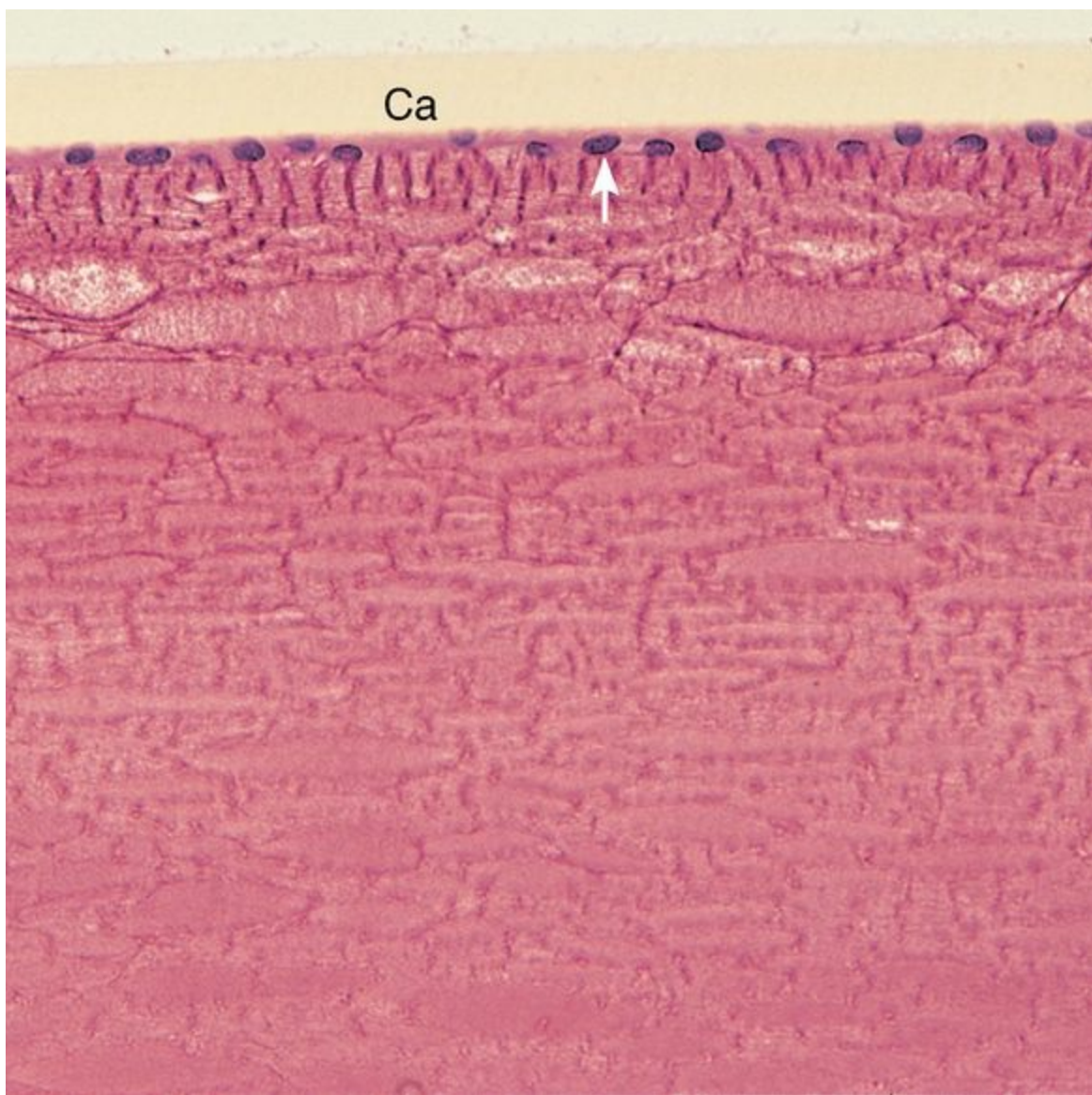


Figura 22-5 Fotomicrografia do cristalino (132×). Observe o epitélio simples cúbico (*seta*) na superfície anterior e a cápsula (Ca) cobrindo o epitélio.

A maior parte do cristalino é constituída por aproximadamente 2.000 células longas, denominadas **fibras do cristalino**. Estas células ficam imediatamente abaixo do epitélio subcapsular e da cápsula do cristalino (Fig. 22-6). As células do epitélio subcapsular dão origem a estas células hexagonais altamente diferenciadas, caracterizadas como fibras do cristalino, as quais perdem seus núcleos e organelas e continuam a se alongar até alcançarem 7 a 10 μm de comprimento. Este processo de alongamento, denominado **maturação**, continua durante toda a vida do indivíduo. Finalmente, estas longas células hexagonais tornam-se preenchidas por **cristalinas**, que são proteínas do cristalino cuja presença aumenta o índice de refração das fibras do cristalino.

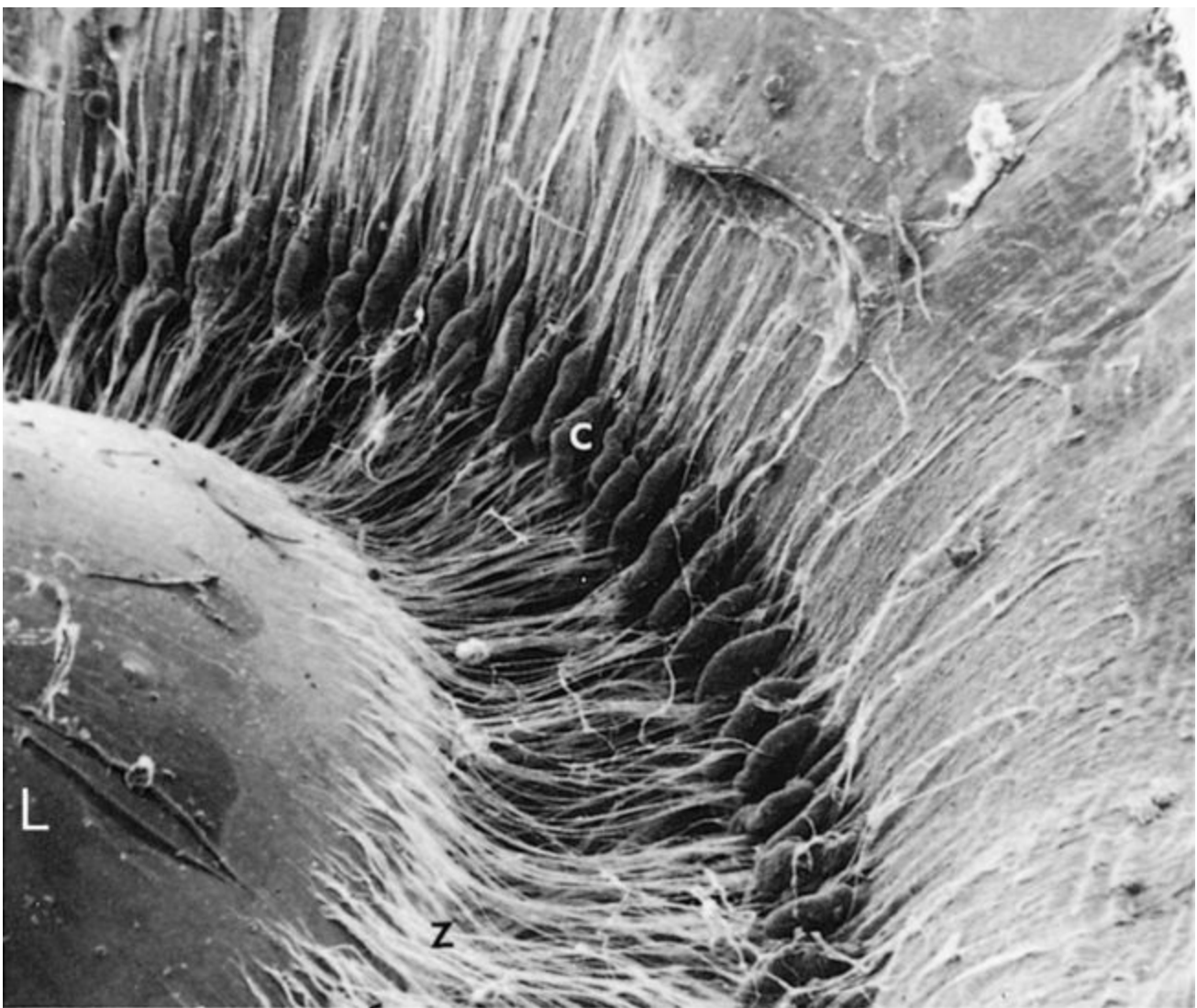


Figura 22-6 Eletromicrografia de varredura da superfície posterior do cristalino (28×). C, corpo ciliar; L, cristalino; Z, fibras da zônula.

(De Leeson TS, Lee CR, Paparo AA: Text/Atlas of Histology. Philadelphia, WB Saunders, 1988.)

CORRELAÇÕES CLÍNICAS

A **presbiopia** é a incapacidade do olho de focalizar objetos próximos (acomodação) e é causada pela diminuição da elasticidade do cristalino, relacionada à idade. Em consequência, o cristalino não pode se tornar esférico para fazer uma focalização com precisão. Esta condição pode ser corrigida com óculos. A **catarata** também é uma condição relacionada à idade na qual o cristalino torna-se opaco, prejudicando a visão. Esta condição pode ser causada por um acúmulo de pigmento ou de outras substâncias, assim como pela exposição excessiva à radiação ultravioleta. Embora a catarata geralmente não responda à medicação e possa finalmente levar à cegueira, o cristalino opaco pode ser removido e substituído por uma lente corretiva.

Corpo Vítreo

O corpo vítreo é um gel transparente e refrátil que preenche a cavidade do olho (**câmara vítrea ou**

câmara prostrema) situada atrás do cristalino. Ele é constituído principalmente (99%) por água, contendo uma minúscula quantidade de eletrólitos, fibras colágenas e ácido hialurônico. Ele adere à retina por sobre toda a sua superfície, especialmente na *ora serrata*. Raros macrófagos e pequenas células, denominadas **hialócitos**, são observados na periferia do corpo vítreo; acredita-se que estes sintetizem colágeno e ácido hialurônico. O **canal hialóide** cheio de líquido, um estreito canal que era ocupado pela artéria hialóide no feto, se estende por toda a extensão do corpo vítreo, desde a porção posterior do cristalino até o disco óptico.

CORRELAÇÕES CLÍNICAS

As **moscas volantes** (opacidades do corpo vítreo) — pontos escuros, nuvens, teias, entre outros — que pessoas parecem ver na frente dos olhos representam pequenos resíduos ou restos que estão flutuando no corpo vítreo, causados pela desidratação. Estes objetos fazem sombras na retina que são interpretadas pelo cérebro como objetos na frente dos olhos. Embora na maior parte dos casos estas estruturas flutuantes desapareçam espontaneamente, algumas pessoas sentem-se bastante incomodadas, especialmente quando estão lendo ou dirigindo. Tratamentos com *laser* podem destruir as moscas volantes.

Retina (Túnica Nervosa)

A retina, constituída por 10 camadas, possui receptores especializados, denominados cones e bastonetes, que são responsáveis pela fotorrecepção.

A retina, a terceira e mais interna túnica do olho, é a parte nervosa, a qual contém as células fotorreceptoras denominadas cones e bastonetes (Fig. 22-7, Fig. 22-8 e Fig. 22-9; veja também a Fig. 22-4). A retina originase do cálice óptico, uma evaginação do diencéfalo que dá origem à vesícula óptica primária. Em fase subsequente do desenvolvimento, esta estrutura se invagina formando uma vesícula óptica secundária bilaminar da qual se origina a retina, enquanto que o pedículo do cálice óptico dá origem ao nervo óptico.

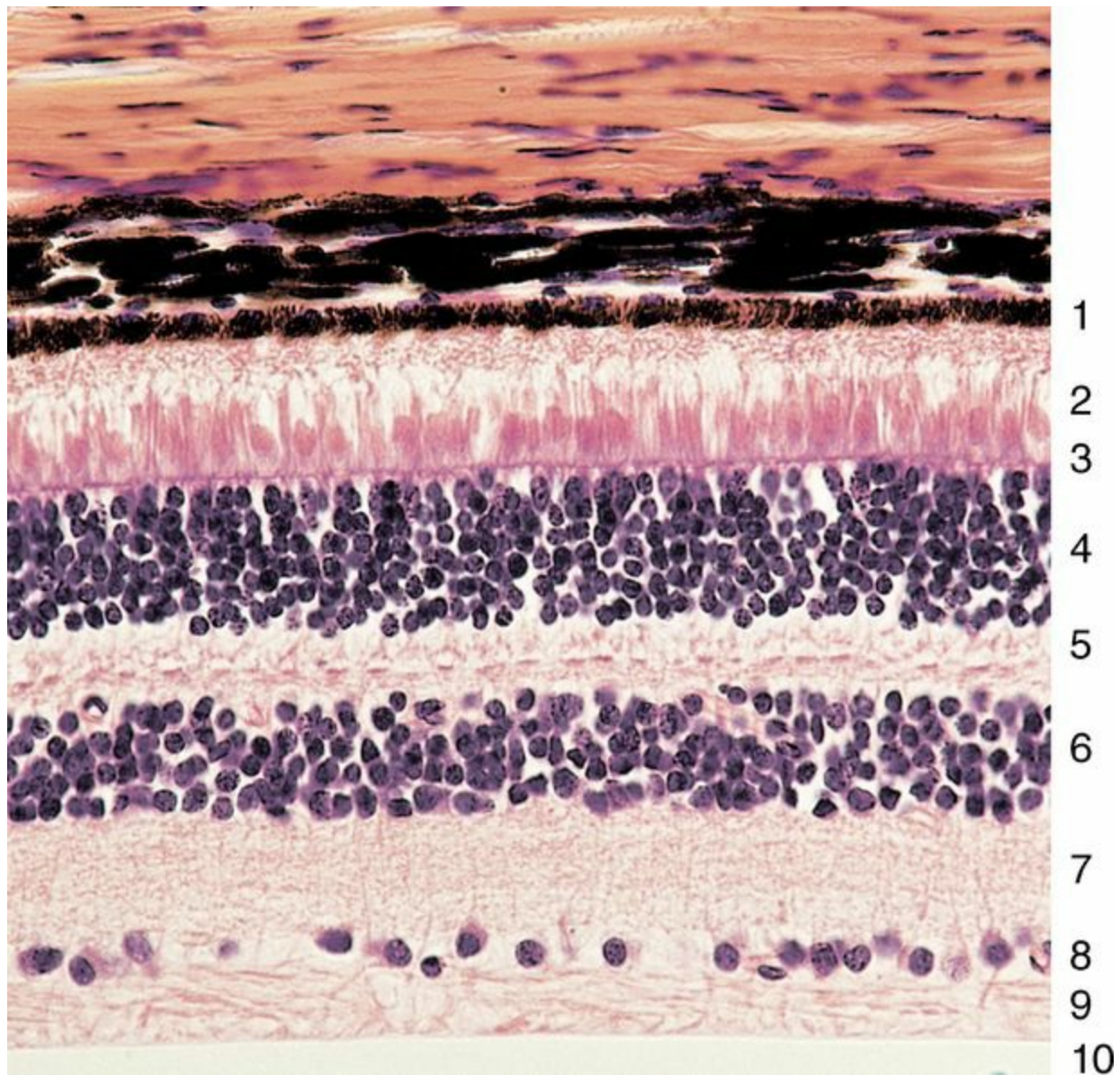


Figura 22-7 Fotomicrografia da retina com suas 10 camadas (270×). (1) Epitélio pigmentar, (2) camada de cones e bastonetes, (3) membrana limitante externa, (4) camada nuclear externa, (5) camada plexiforme externa, (6) camada nuclear interna, (7) camada plexiforme interna, (8) camada de células ganglionares, (9) camada de fibras do nervo óptico, (10) camada limitante interna.

A retina é formada por uma **camada pigmentar** externa que se origina da parede externa do cálice óptico. A parte nervosa da retina origina-se da camada interna do cálice óptico e é denominada **retina propriamente dita**. A camada pigmentar da retina cobre toda a superfície interna do olho e reflete-se sobre o corpo ciliar e sobre a parede posterior da íris, enquanto a retina propriamente dita interrompe-se na *ora serrata*. As células que compõem a retina constituem uma extensão altamente diferenciada do encéfalo.

O **disco óptico**, situado na parede posterior do olho, é o local da saída do nervo óptico. Por não conter células fotorreceptoras, ele não é sensível à luz e, por isso, é denominado “**ponto cego**” da retina. A aproximadamente 2,5 mm lateralmente ao **disco óptico** encontra-se uma zona pigmentada amarela da parede da retina denominada **mácula lútea** (mancha amarela). No centro desta mancha está situada uma depressão oval, a **fóvea central**, onde a acuidade visual é maior (Fig. 22-4). A fóvea é uma área especializada da retina contendo somente cones, os quais se encontram intimamente compactados, enquanto as outras camadas da retina são deslocadas para o lado. À medida que a distância a partir da fóvea aumenta, o número de cones diminui e o número de bastonetes aumenta.

A parte da retina que funciona na fotorrecepção reveste a superfície interna da camada coróide do disco óptico até a *ora serrata* e é constituída por 10 camadas distintas (Fig. 22-7 e Fig. 22-8). A partir de fora, adjacentes à coróide, para dentro, onde elas são contínuas com o nervo óptico, estas camadas são:

Epitélio pigmentar

Camada de cones e bastonetes

Membrana limitante externa

Camada nuclear externa

Camada plexiforme externa

Camada nuclear interna

Camada plexiforme interna

Camada de células ganglionares

Camada de fibras do nervo óptico

Membrana limitante interna

Epitélio Pigmentar

O epitélio pigmentar, derivado da camada externa do cálice óptico, é constituído por células de formato cúbico a cilíndrico (14 µm de largura e de 10 a 14 µm de altura) cujos núcleos estão situados na porção basal. Estas células estão presas à membrana de Bruch, situada entre a coróide e as células pigmentares. As mitocôndrias são particularmente abundantes no citoplasma próximo às numerosas invaginações da célula com a membrana de Bruch, sugerindo haver transporte nesta região. Desmossomas, zônulas de oclusão e zônulas de adesão estão presentes nas membranas plasmáticas laterais destas células, formando a barreira hematorretiniana. Além disso, junções

comunicantes situadas nas membranas plasmáticas laterais destas células permitem a comunicação intercelular. O ápice das células possui microvilos e estruturas semelhantes a capas, que envolvem e isolam as extremidades das células fotorreceptoras.

A principal característica das células pigmentares é sua riqueza em grânulos de melanina, sintetizados e armazenados na porção apical destas células. O citoplasma apical também possui corpos residuais contendo as extremidades fagocitadas descartadas pelos bastonetes. Além disso, o retículo endoplasmático liso ou agranular (REL ou REA), o retículo endoplasmático granular (REG) e o aparelho de Golgi também são abundantes no citoplasma.

O epitélio pigmentar exerce várias funções. Depois que a luz passa e estimula os fotorreceptores, estas células epiteliais pigmentares absorvem a luz, impedindo assim que ela seja refletida pelas túnicas, o que prejudicaria a focalização da imagem. Estas células pigmentares fagocitam continuamente discos membranosos descartados pelas extremidades dos bastonetes. As células epiteliais pigmentares também exercem uma função ativa na visão através da esterificação de derivados da vitamina A no Retículo Endoplasmático Agranular.

CORRELAÇÕES CLÍNICAS

Como as extensões das células epiteliais pigmentares, em forma de capas, simplesmente envolvem as extremidades dos cones e bastonetes, solavancos fortes repentinos podem desprendê-los, levando ao **descolamento da retina**, uma causa comum de cegueira parcial. Esta condição pode ser corrigida cirurgicamente fazendo uma “solda pontual” que une novamente as duas estruturas. Entretanto, quando esta condição não é tratada, os cones e bastonetes morrem por perderem seu suporte metabólico normalmente garantido pelo epitélio pigmentar. Sua morte deixa um ponto cego no campo visual correspondente à área na qual houve perda de fotorreceptores.

Camada de Cones e Bastonetes

A porção óptica da retina contém dois tipos distintos de células fotorreceptoras, denominados cones e bastonetes. Tanto os cones como os bastonetes são células polarizadas cujas porções apicais, denominadas **segmentos externos**, são dendritos especializados. Os segmentos externos dos cones e dos bastonetes são envolvidos por células epiteliais pigmentares (Fig. 22-8). As bases dos cones e dos bastonetes formam sinapses com as células subjacentes da camada bipolar. Existem cerca de 100 a 120 milhões de bastonetes e seis milhões de cones. Os bastonetes são receptores especializados para perceber objetos com luz fraca, enquanto os cones são receptores especializados para a percepção sob luz forte. Os cones são também adaptados para a visão das cores, enquanto os bastonetes percebem somente luz. Os cones e os bastonetes estão distribuídos de um modo irregular na retina, sendo que os cones estão altamente concentrados na fóvea; portanto, esta é a área da retina com maior acuidade visual.

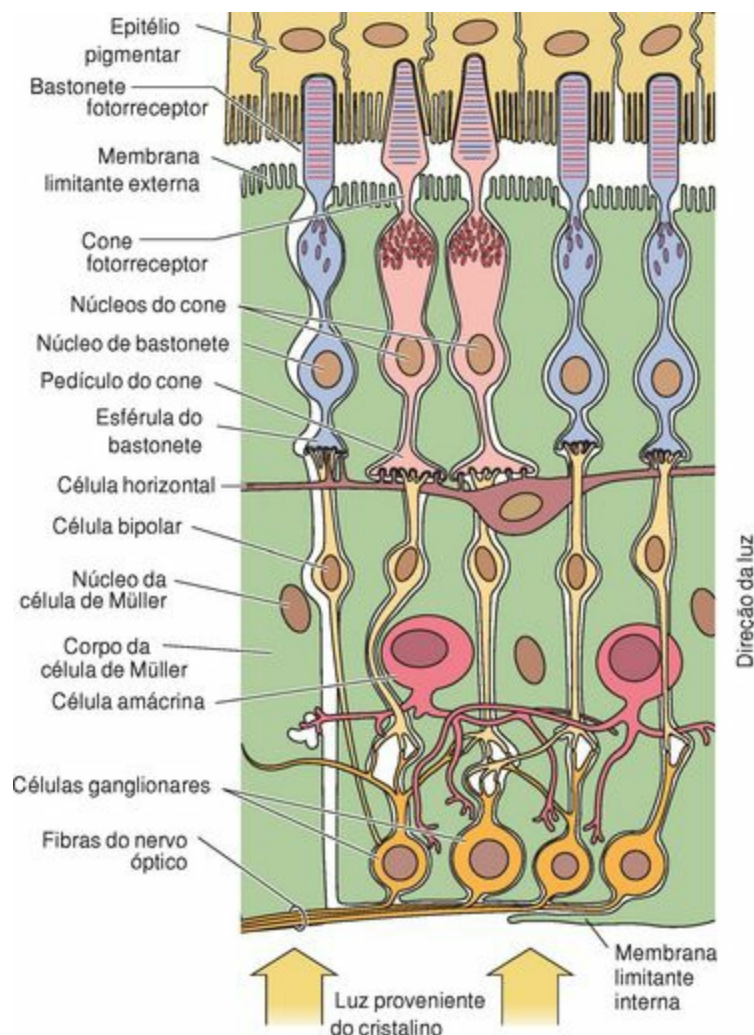


Figura 22-8 Camadas celulares da retina. O espaço observado entre a camada do epitélio pigmentar e o restante da retina é um artefato do desenvolvimento e não existe no adulto, exceto quando ocorre o descolamento da retina.

Bastonetes

Os bastonetes são os fotorreceptores da retina especializados para a percepção da luz fraca. Os bastonetes, que são ativados apenas pela luz fraca, são tão sensíveis que são capazes de produzir um sinal a partir de um único fóton de luz. Entretanto, eles não podem mediar sinais em luz forte e são incapazes de perceber as cores. Os bastonetes são células alongadas (50 μm de comprimento por 3 μm de diâmetro), orientadas paralelamente umas às outras, mas perpendicularmente à retina. Eles são constituídos por um segmento externo, um segmento interno, uma região nuclear e uma região sináptica (Fig. 22-9).

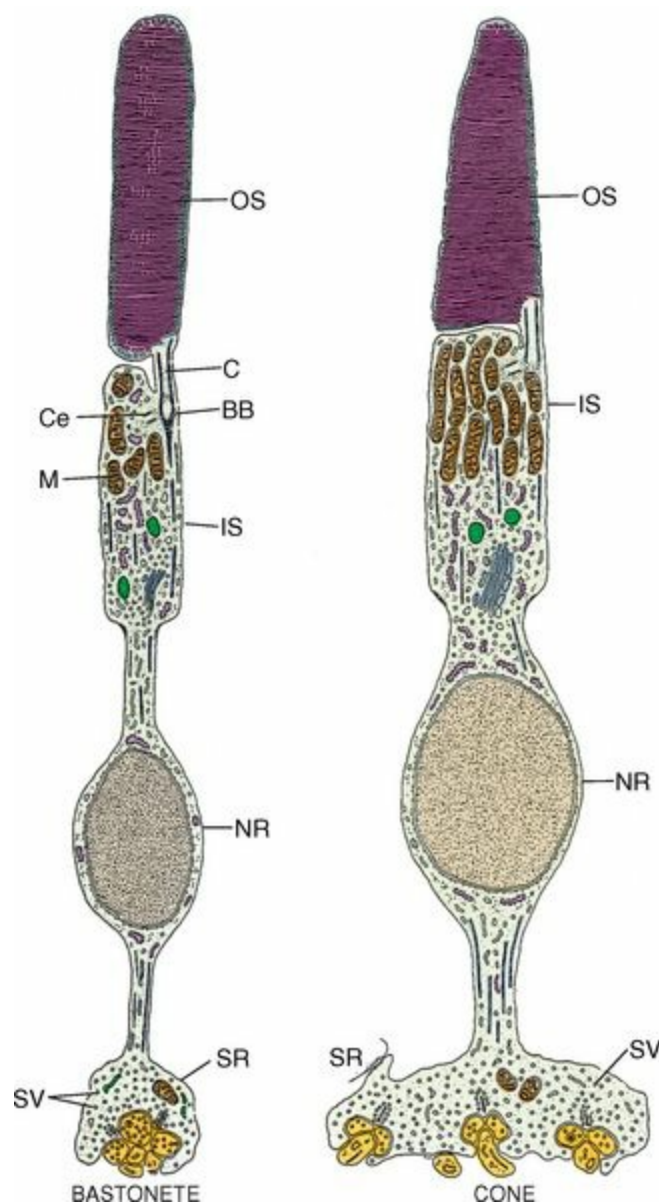


Figura 22-9 Morfologia de um bastonete e de um cone. BB, corpúsculo basal; C, pedículo de conexão; Ce, centríolo; IS, segmento interno; M, mitocôndria; NR, região nuclear; OS, segmento externo; SR, região sináptica; SV, vesículas sinápticas.

(Modificado de Lentz TL: *Cell Fine Structure: An Atlas of Drawings of Whole-Cell Structure*. Philadelphia, WB, Saunders, 1971.)

O **segmento externo dos bastonetes**, sua extremidade dendrítica, apresenta várias centenas de lamelas membranosas achatadas orientadas perpendicularmente ao seu eixo maior (Fig. 22-10; veja também a Fig. 22-9). Cada lamela representa uma invaginação da membrana plasmática, a qual se destaca da superfície celular, formando assim um disco. Cada disco é composto por duas membranas separadas uma da outra por um espaço de 8 nm. Estas membranas contêm **rodopsina (púrpura visual)**, um pigmento fotossensível. Como o segmento externo dos bastonetes é mais longo do que o dos cones, os bastonetes contêm mais rodopsina, respondem mais lentamente do que os cones e têm a capacidade de agregar coletivamente a recepção.

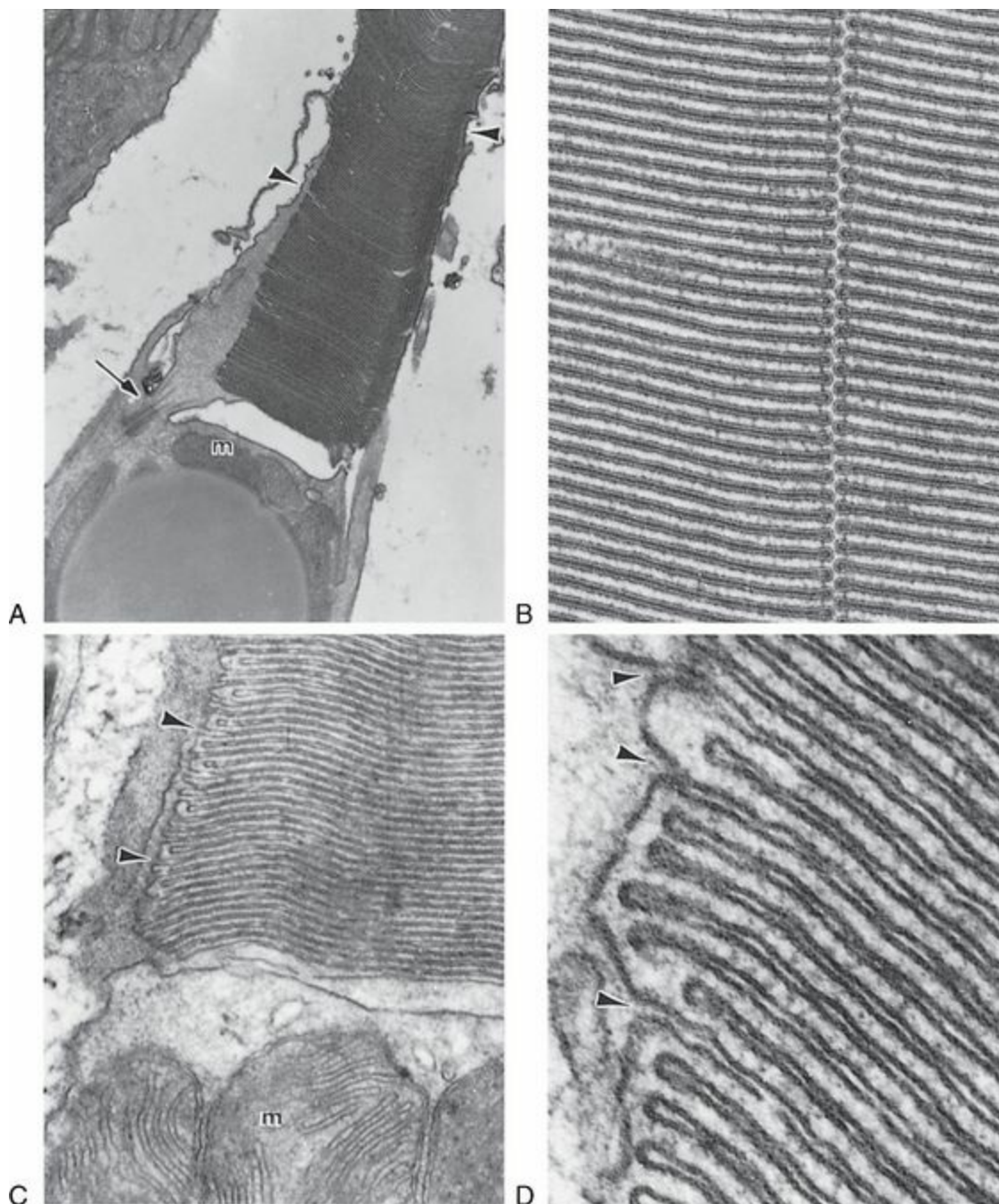


Figura 22-10 Eletromicrografias de bastonetes do olho de uma rã e de cones do olho de um esquilo. **A**, Discos no segmento externo (*puntas de setas*) e mitocôndrias (m) no segmento interno do bastonete de uma rã (16.200×). Observe o cílio (*seta*) conectando os segmentos interno e externo. **B**, Maior aumento dos discos no segmento externo do bastonete de uma rã (76.500×). **C**, Junção entre os segmentos interno e externo do cone de um esquilo (*puntas de setas*, discos no segmento externo). m, mitocôndrias (28.800×). **D**, Maior aumento dos discos no segmento externo no olho de um esquilo mostrando continuidade das lamelas com a membrana plasmática (*puntas de setas*) (82.800×).

(De Leeson CR, Paparo AA: *Text-Atlas of Histology*. Philadelphia, WB Saunders, 1988.)

O **segmento interno dos bastonetes** está separado do segmento externo por uma constrição denominada **pedículo de conexão**. Um cílio modificado (pois não apresenta o par central de microtúbulos), originário do corpúsculo basal localizado na extremidade apical do segmento interno,

passa pelo pedículo de conexão e se dirige para o segmento externo do bastonete. Próximo à interface com o pedículo de conexão, estão agregados muitas mitocôndrias e grânulos de glicogênio citoplasmáticos, ambos necessários para a produção de energia utilizada no processo visual. O citoplasma basal às mitocôndrias é rico em microtúbulos, polissomos, REL, RER, e aparelhos de Golgi. Proteínas produzidas no segmento interno migram para o segmento externo, onde elas são incorporadas nos discos. Os discos migram gradualmente para a extremidade apical do segmento externo e acabam sendo eliminados em meio aos prolongamentos das células pigmentares, onde serão fagocitados. O tempo necessário para a incorporação das proteínas, passando pela migração e finalmente a eliminação, é menor que 2 semanas.

O processo da fotorrecepção é o seguinte:

A fotorrecepção pelos bastonetes começa com a absorção de luz pelo pigmento **rodopsina**, sensível à luz, composto pela proteína transmembranar **opsina** ligada ao cisretinal, a forma aldeídica da vitamina A.

A absorção da luz causa a isomerização da porção retinal em todo-*trans*-**retinal**, que se dissocia da opsina.

Este **clareamento** forma a opsina ativada, a qual facilita a ligação do trifosfato de guanosina (GTP) à subunidade α da **transducina**, uma proteína G trimérica.

O complexo **GTP-G α** resultante ativa a fosfodiesterase de monofosfato cíclico de guanosina (GMPc), uma enzima que catalisa a quebra do 3',5'-GMPc (3',5').

A concentração citosólica decrescente de GMPc leva ao fechamento de canais de Na^+ na membrana plasmática do bastonete, de modo que o Na^+ não possa sair da célula, e o **bastonete se torna hiperpolarizado**.

A hiperpolarização do bastonete resulta na **inibição da liberação do neurotransmissores** na sinapse com as células bipolares.

Durante a fase escura seguinte, o nível de GMPc é regenerado, os canais de Na^+ são reabertos e o **fluxo de Na^+** recomeça como antes.

O **todo-*trans*-retinal** remanescente de sua quebra se **difunde** e é levado para o epitélio pigmentar da retina através de proteínas de ligação retiniais.

O **todo-*trans*-retinal** é **reciclado** para sua forma 11-cis-retinal.

Finalmente, o cis-retinal é devolvido para o bastonete, onde mais uma vez ele se liga à opsina para formar a **rodopsina**.

Quando os bastonetes não são ativados pela luz, o GMPc mantém abertos os canais de Na^+ da membrana plasmática destas células. Durante a fase escura, os íons sódio são bombeados para fora do segmento interno e vão para o segmento externo dos bastonetes através de canais iônicos ativados por sódio. A presença de íons sódio no segmento externo leva à liberação da substância neurotransmissora na sinapse das células bipolares.

Este sinal não é induzido pela despolarização, como ocorre na maioria das células; neste caso, é

a hiperpolarização induzida pela luz que causa a transmissão do sinal através das várias camadas de células até chegar às células ganglionares, onde o sinal gera um potencial de ação que se desloca pelos axônios até o cérebro.

Cones

Os cones são fotorreceptores especializados da retina para a percepção da luz intensa e das cores.

Embora o modo de função dos cones seja semelhante ao dos bastonetes, eles são ativados por luz intensa e produzem uma acuidade visual maior em comparação com os bastonetes. Há três tipos de cones, cada um contendo uma variedade diferente do fotopigmento **iodopsina**. Cada variedade de iodopsina tem uma sensibilidade máxima para uma das três cores do espectro — vermelho, verde e azul — e a diferença está nas opsinas e não no 11-cis-retinal.

Os cones são células alongadas (60 μm de comprimento por 1,5 μm de diâmetro), sendo mais longos e mais estreitos na fóvea central. Sua estrutura é semelhante à dos bastonetes, com as seguintes poucas exceções ([Fig. 22-11](#); veja também as [Fig. 22-9B](#) e [Fig. 22-10](#)):

Sua extremidade apical (segmento externo) se assemelha mais a um cone do que a um bastonete.

Os discos dos cones, apesar de serem compostos por lamelas da membrana plasmática, estão ligados à membrana plasmática, ao contrário das lamelas dos bastonetes, as quais são separadas da membrana plasmática.

As proteínas produzidas no segmento interno dos cones são inseridas nos discos em todo o segmento externo; nos bastonetes, ela está concentrada na região mais distal do segmento externo.

Ao contrário dos bastonetes, os cones são sensíveis às cores e conferem maior acuidade visual.

A reciclagem do fotopigmento dos cones não necessita das células pigmentares da retina.

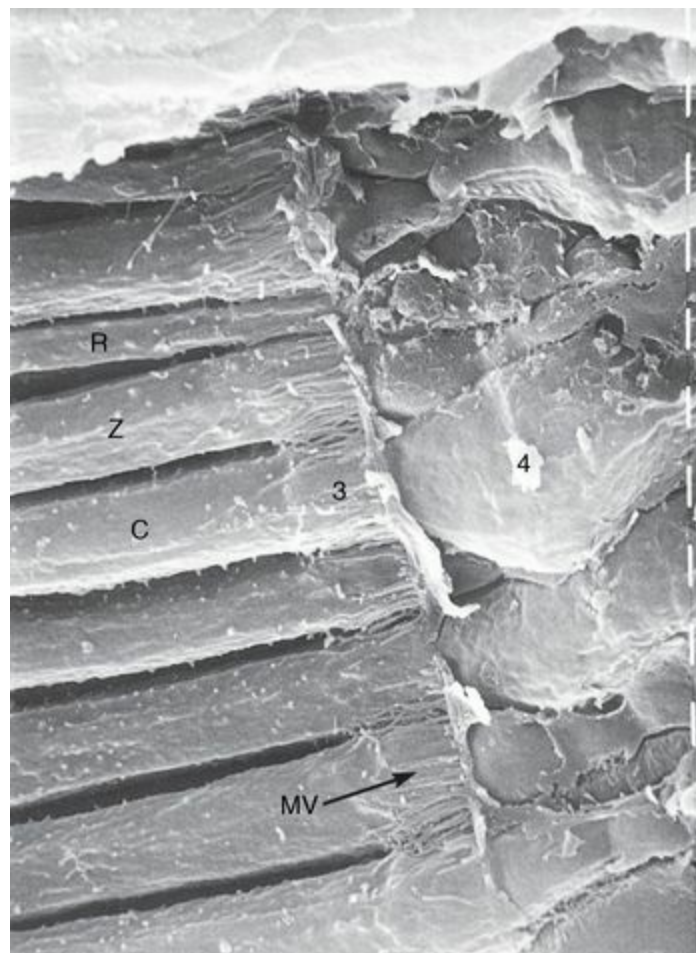


Figura 22-11 Eletromicrografia de varredura da retina de um macaco mostrando cones (C) e alguns bastonetes (R) (5.800×). MV, microvilos pertencentes às células de Müller; Z, segmentos internos; 3, membrana limitante externa; 4, camada nuclear externa.

(De Borwein B, Borwein D, Medeiros J, McGowan J: The ultrastructure of monkey foveal receptors with special reference to the structure, shape, size, and spacing of the foveal cones. Am J Anat 159:125-146, 1980.)

Membrana Limitante Externa

Embora o termo *membrana limitante externa* ainda seja usado na descrição das camadas da retina, esta estrutura não é uma membrana. Pelo contrário, a microscopia eletrônica mostrou que esta “camada” é uma região de zônulas de adesão entre as células de Müller (células da neurógia modificadas) e os fotorreceptores. Distalmente a esta região, microvilos das células de Müller se projetam nos interstícios entre os segmentos internos dos cones e bastonetes.

Camada Nuclear Externa

A camada nuclear externa consiste em uma zona ocupada principalmente pelos núcleos dos cones e bastonetes. Em cortes histológicos, os núcleos dos bastonetes são menores, mais arredondados e mais fortemente corados do que os núcleos dos cones.

Camada Plexiforme Externa

Sinapses axodendríticas entre as células fotorreceptoras e os dendritos das células bipolares e horizontais estão situadas na camada plexiforme externa. Nesta camada, há dois tipos de sinapses: *sinapses achatadas*, as quais apresentam a histologia usual das sinapses, e *sinapses invaginadas*. As sinapses invaginadas são de um tipo único, pois consistem em um dendrito de uma única célula bipolar e um dendrito de cada uma de duas células horizontais, formando, assim, uma **tríade**. Dentro desta região de sinapse invaginada está situada uma lamela semelhante a uma fita (**fita sináptica**) contendo o neurotransmissor. Acredita-se que esta estrutura capture e auxilie a distribuição do neurotransmissor.

Camada Nuclear Interna

A camada nuclear interna é constituída pelos núcleos das células bipolares, horizontais, amácrinas e de Müller.

Neurônios bipolares estão interpostos entre as células fotorreceptoras e as células ganglionares. Estes neurônios podem estar ligados a muitos bastonetes (10 perto da mácula, e até 100 contatos próximo a *ora serrata*), possibilitando desta maneira o somatório dos sinais, que é especialmente útil com luz de baixa intensidade. Entretanto, os cones não convergem, pelo menos próximo à fóvea; em vez disso, cada cone faz sinapse com várias células bipolares, reforçando ainda mais a acuidade visual. Axônios das células bipolares estabelecem sinapses com dendritos das células ganglionares.

Situadas nesta camada, as **células horizontais** estabelecem sinapses com as junções sinápticas entre as células fotorreceptoras e as células bipolares. Estas células funcionam modulando a atividade sináptica.

As **células amácrinas** estão situadas no limite interno desta camada. Seus dendritos saem todos de uma área da célula e terminam em complexos sinápticos entre células bipolares e células ganglionares. Elas também estabelecem sinapses com as **células interplexiformes**, que estão dispersas entre os corpos das células bipolares. As células amácrinas funcionam como um mecanismo de *feedback* transferindo informação neuronal proveniente do complexo sináptico célula bipolar-célula ganglionar para as células interplexiformes, cujos axônios se comunicam com as células bipolares e as horizontais.

As **células de Müller** são células da neuroglia que se estendem entre o corpo vítreo e os segmentos internos dos cones e bastonetes, onde elas terminam formando zônulas de adesão com as células fotorreceptoras representadas pela membrana limitante externa. Microvilos se projetam da sua superfície apical. Portanto, as células de Müller funcionam como células de sustentação para as células da retina nervosa.

Camada Plexiforme Interna

Os prolongamentos das células amácrinas, das células bipolares e das células ganglionares se misturam na camada plexiforme interna. **Sinapses axodendríticas** entre os axônios das células

bipolares e os dendritos das células ganglionares e das células amácrinas também estão situadas nesta camada. Do mesmo modo que na camada plexiforme externa, nesta camada há dois tipos de sinapses: *achataadas* e *invaginadas*. As sinapses invaginadas consistem em um axônio de uma única célula bipolar e dois dendritos de células amácrinas ou de células ganglionares, ou um dendrito de cada uma de destas duas células, formando assim uma **díade**. Dentro desta sinapse também está situada uma versão mais curta da **fita sináptica**, que contém o neurotransmissor.

Camada de Células Ganglionares

Os corpos celulares de grandes neurônios multipolares, caracterizados como células ganglionares da retina, com até 30 μm de diâmetro, estão situados na camada das células ganglionares. Os axônios destes neurônios dirigem-se para o cérebro. A hiperpolarização dos cones e dos bastonetes ativa estas células ganglionares, as quais em seguida geram um potencial de ação que é levado por seus axônios para o cérebro através do sistema de retransmissão visual.

Camada das Fibras do Nervo Óptico

A camada de fibras do nervo óptico é formada por axônios amielínicos das células ganglionares. Estes axônios tornam-se mielínicos após o nervo atravessar a esclera.

Membrana Limitante Interna

A lâmina basal das células de Müller constitui a membrana limitante interna.

Estruturas Acessórias do Olho

Conjuntiva

A conjuntiva é a membrana mucosa que reveste as pálpebras e se reflete sobre a esclera da superfície anterior do olho.

Uma membrana mucosa transparente, denominada conjuntiva, reveste a superfície interna das pálpebras (**conjuntiva palpebral**) e cobre a esclera da parte anterior do olho (**conjuntiva bulbar**). A conjuntiva é constituída por um epitélio estratificado cilíndrico contendo células caliciformes sobrejacentes à lâmina basal, e uma lâmina própria composta por tecido conjuntivo frouxo. A secreção das células caliciformes faz parte da **película lacrimal**, que ajuda a lubrificar e proteger o epitélio da região anterior do olho. Na junção esclerocorneana, onde começa a córnea, a conjuntiva se continua como o **epitélio corneano** estratificado pavimentoso não-queratinizado, que é destituído de células caliciformes.

CORRELAÇÕES CLÍNICAS

A **conjuntivite** é a inflamação da conjuntiva, geralmente associada a hiperemia e secreção. Ela pode ser causada por agentes bacterianos, vírus, alérgenos e organismos parasitários. Algumas formas de conjuntivite são extremamente contagiosas, lesam o olho e podem causar cegueira quando não tratadas.

Pálpebras

As pálpebras, cobertas externamente pela pele e internamente pela conjuntiva, formam uma barreira protetora para a superfície anterior do olho.

As pálpebras se caracterizam como pregas da pele que cobrem a superfície anterior do olho em desenvolvimento. Conseqüentemente, o epitélio estratificado pavimentoso queratinizado da pele cobre sua superfície externa; na **fissura palpebral**, a conjuntiva palpebral cobre sua superfície interna. As pálpebras são sustentadas por um esqueleto de **placas do tarso**. Glândulas sudoríparas estão localizadas na pele das pálpebras, assim como delicados pêlos e glândulas sebáceas. A derme das pálpebras geralmente é mais delgada do que na maior parte da pele e contém numerosas fibras elásticas, sendo destituída de gordura. As bordas das pálpebras contêm **cílios** dispostos em fileiras de três ou quatro, mas destituídos de músculos eretores dos pêlos.

Glândulas sudoríparas modificadas, denominadas **glândulas de Moll**, formam uma espiral simples antes de se abrir nos folículos dos cílios. As **glândulas de Meibomio**, glândulas sebáceas modificadas situadas no tarso de cada pálpebra, abrem-se na borda livre das pálpebras. A substância oleosa secretada por estas glândulas é incorporada à película lacrimal e impede a evaporação das lágrimas. Outras glândulas sebáceas modificadas, menores, as **glândulas de Zeis**, estão associadas

aos cílios e lançam seu produto de secreção nos folículos dos cílios.

Aparelho Lacrimal

O aparelho lacrimal mantém a superfície anterior do olho lubrificada com lágrimas, impedindo desta maneira a desidratação da córnea.

O aparelho lacrimal é constituído pelas seguintes estruturas:

- 1) glândula lacrimal, que secreta o fluido lacrimal (lágrimas)
- 2) Os canalículos lacrimais, que removem o líquido lacrimal da superfície do olho
- 3) O saco lacrimal, uma porção dilatada do sistema de ductos
- 4) O ducto nasolacrimal, que leva o líquido lacrimal para a cavidade nasal.

A **glândula lacrimal** fica na fossa lacrimal, situada na região súpero-lateral da órbita. Ela está localizada fora do saco conjuntival, apesar de se comunicar com o saco através de seis a 12 ductos secretores, que se abrem no saco na porção lateral do fórnice conjuntival superior. Esta é uma glândula serosa, acinosa composta, que se assemelha à glândula parótida. Células mioepiteliais envolvem totalmente os ácinos secretores.

O **fluido lacrimal (lágrimas)** é composto principalmente por água. Este líquido estéril, que contém **lisozima**, um agente antibacteriano, passa pelos ductos secretores e cai no saco conjuntival. Ao piscar, as pálpebras superiores lavam as lágrimas sobre a porção anterior da esclera e da córnea, mantendo-as umedecidas e protegidas contra a desidratação. O fluido lacrimal é varrido em direção medial, indo para o **ponto lacrimal**, uma abertura presente nas margens mediais das pálpebras superior e inferior. Cada ponto lacrimal de cada pálpebra comunica-se diretamente com os **canalículos lacrimais**, que se unem em um ducto comum que se dirige para o saco lacrimal. As paredes dos canalículos lacrimais são revestidas por epitélio estratificado pavimentoso.

O **saco lacrimal** é a porção superior dilatada do ducto nasolacrimal. Ele é revestido por um epitélio pseudo-estratificado cilíndrico ciliado.

A continuação inferior do saco lacrimal é o **ducto nasolacrimal**, também revestido por epitélio pseudo-estratificado cilíndrico ciliado. Este ducto conduz o fluido lacrimal para o meato inferior situado no assoalho da cavidade nasal.

OUVIDO (APARELHO VESTIBULO-COCLEAR)

O ouvido, o órgão da audição e do equilíbrio, é composto por três regiões: ouvido externo, ouvido médio e ouvido interno.

O ouvido, o órgão da audição e do equilíbrio, pode ser dividido em três partes: (1) o ouvido externo, (2) o ouvido médio (cavidade timpânica) e (3) o ouvido interno (Fig. 22-12).

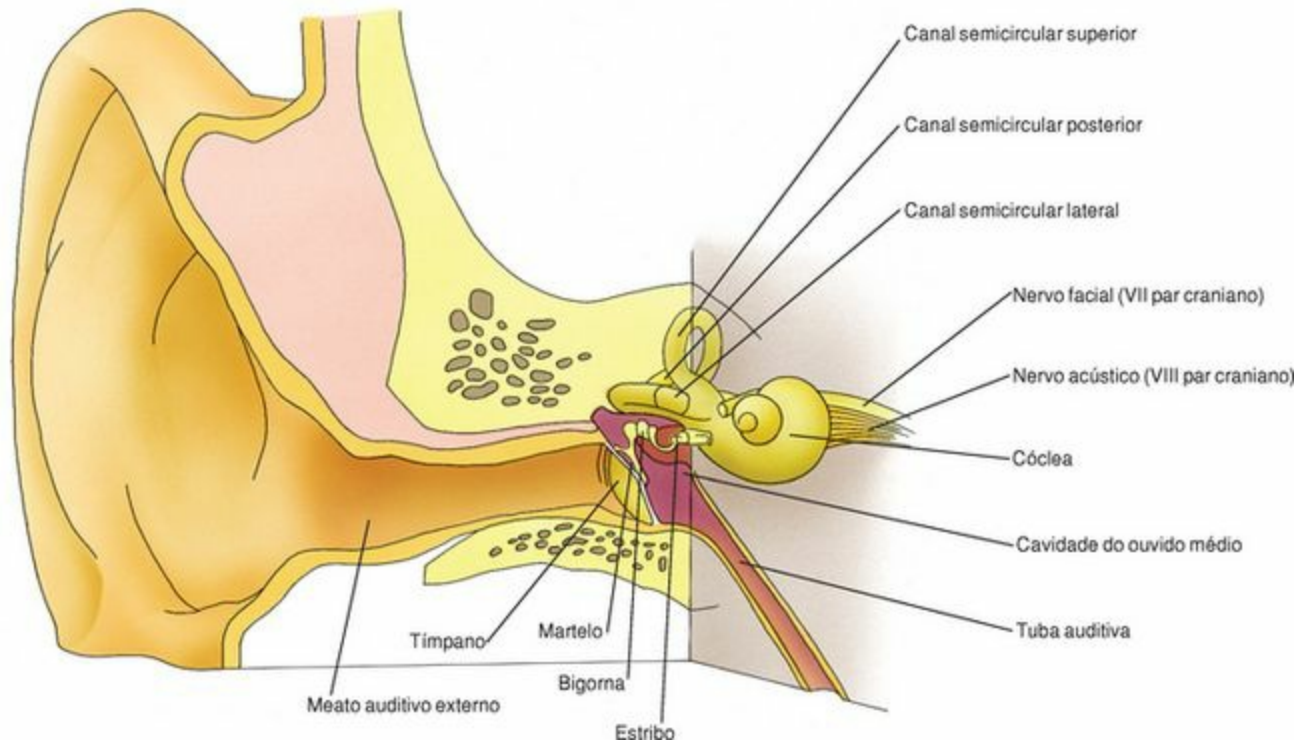


Figura 22-12 Anatomia do ouvido.

As ondas sonoras recebidas pelo **ouvido externo** são traduzidas em vibrações mecânicas pela membrana timpânica. Estas vibrações são amplificadas pelos ossículos do **ouvido médio (cavidade timpânica)** e transferidas para o meio líquido do **ouvido interno** através da janela oval. O ouvido interno, um labirinto ósseo preenchido com perilinfa, no qual está suspenso o labirinto membranoso, regula a audição (porção coclear) e mantém o equilíbrio (porção vestibular). As informações sensoriais para o todo o aparelho vestibulococlear são transmitidas para o encéfalo pelas duas porções do nervo vestibulococlear (VIII par craniano).

Ouvido Externo

O ouvido externo é constituído pelo pavilhão auditivo, pelo meato auditivo externo e pela membrana timpânica.

O ouvido externo é constituído pelo pavilhão auditivo (orelha), pelo meato auditivo externo e pela membrana timpânica (Fig. 22-12). O **pavilhão auditivo** origina-se de partes do primeiro e segundo arcos branquiais. Usualmente, seu formato geral, tamanho e contorno específico são característicos para cada pessoa, com semelhanças familiares. O pavilhão auditivo é composto por uma placa de cartilagem elástica, de formato irregular, coberta por pele fina, firmemente aderida à cartilagem. A cartilagem do pavilhão auditivo se continua com a cartilagem que reveste a porção cartilaginosa do meato auditivo externo.

O **meato auditivo externo** é o canal que se inicia no pavilhão auditivo, penetra no osso temporal e vai até a superfície externa da membrana timpânica. Sua porção superficial é composta por cartilagem elástica, que se continua com a cartilagem do pavilhão auditivo. Nos dois terços internos deste canal, o osso temporal substitui a cartilagem como a estrutura de sustentação. O meato auditivo externo é revestido por pele delgada contendo folículos pilosos, glândulas sebáceas e glândulas sudoríparas modificadas, denominadas **glândulas ceruminosas**, que produzem um material semelhante a uma cera denominado **cerúmen** (cera de ouvido). Os pêlos e a cera, de consistência pegajosa, ajudam a impedir a penetração profunda de objetos no meato.

A **membrana timpânica** cobre a extremidade mais profunda do meato auditivo externo. Ela constitui a placa que separa o primeiro sulco faríngeo da primeira bolsa faríngea, onde o ectoderma, mesoderma e endoderma se encontram muito próximos. A superfície externa da membrana timpânica é coberta por uma epiderme delgada originária do ectoderma, enquanto sua superfície interna é constituída por epitélio simples de formato pavimentoso a cúbico, derivado do endoderma. Uma delgada camada de componentes conjuntivos derivados do mesoderma, incluindo fibras colágenas, fibras elásticas e fibroblastos, está interposta entre as duas camadas epiteliais da membrana timpânica. Esta membrana recebe as ondas sonoras, transmitidas a ela pelo ar que passa pelo meato auditivo externo, e que a faz vibrar. Desta maneira, as ondas sonoras são convertidas em energia mecânica, que é transmitida para os ossículos do ouvido médio.

Ouvido Médio

O ouvido médio (cavidade timpânica) contém três ossículos: o martelo, a bigorna e o estribo.

O ouvido médio, ou **cavidade timpânica**, é um espaço cheio de ar situado na porção petrosa do osso temporal. Este espaço comunica-se, em sua parte posterior, com os espaços aéreos das celas mastóideas e, em sua porção anterior, através da **tuba auditiva** (ou **trompa de Eustáquio**), com a faringe (Fig. 22-12). Os três ossículos estão contidos neste espaço, espalhando-se pela distância entre a membrana timpânica e a membrana da janela oval.

A cavidade timpânica é revestida por um epitélio simples pavimentoso, que é contínuo com o revestimento interno da membrana timpânica. Entretanto, em seus dois terços mais profundos, ao se aproximar da tuba auditiva, o osso da cavidade timpânica é substituído por cartilagem. De um modo semelhante, ao se aproximar da tuba auditiva, seu revestimento epitelial se torna um epitélio pseudo-estratificado cilíndrico ciliado. A lâmina própria sobre a parede óssea está firmemente aderida a esta e não contém glândulas, mas a lâmina própria que reveste a porção cartilaginosa contém muitas glândulas mucosas cujos ductos abrem-se na luz da cavidade timpânica. Além disso, células caliciformes e tecido linfóide são encontrados nas proximidades da abertura faríngea.

Durante os eventos de deglutir, assoar o nariz ou bocejar, o orifício da tuba auditiva junto da faringe se abre, permitindo uma equalização da pressão do ar da cavidade timpânica com a do meato auditivo externo, situado no lado oposto da membrana timpânica. É por isso que deglutir, assoar o nariz ou bocejar alivia a “pressão no ouvido” que ocorre durante uma descida rápida em vôo de avião.

A **janela oval** e a **janela redonda** estão situadas na parede medial da cavidade timpânica, as quais conectam a cavidade do ouvido médio ao ouvido interno. Estas duas aberturas são formadas por espaços da parede óssea cobertos por uma membrana. Os ossículos ósseos, ou seja, o **martelo**, a **bigorna** e o **estribo**, estão articulados em série por meio de articulações sinoviais e são revestidos por um epitélio simples pavimentoso. O martelo está preso à membrana timpânica, a bigorna está interposta entre ele e o estribo, e este, por sua vez, está ligado à janela oval. Dois pequenos músculos esqueléticos, o **tensor do tímpano** e o **estapédio**, modulam os movimentos da membrana timpânica e dos ossículos, evitando danos a estas estruturas em caso de sons muito altos. As vibrações da membrana timpânica põem os ossículos em movimento, e por causa de sua função de alavanca, as oscilações são ampliadas fazendo vibrar a membrana da janela oval, movimentando assim o meio líquido da divisão coclear do ouvido interno.

Ouvido Interno

O ouvido interno é constituído pelo **labirinto ósseo**, uma cavidade irregular escavada na porção petrosa do osso temporal, e pelo **labirinto membranoso**, o qual se encontra suspenso no labirinto ósseo (Fig. 22-13).

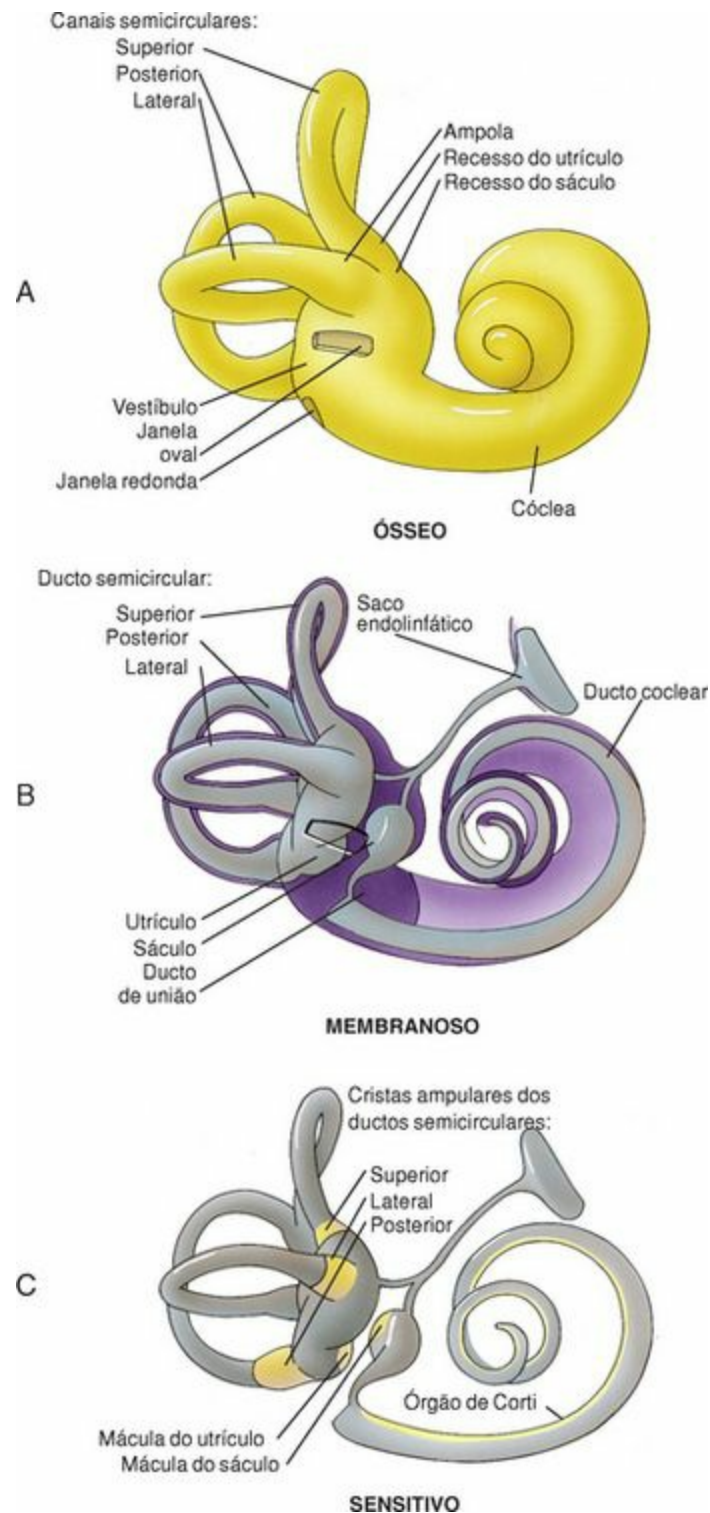


Figura 22-13 Cóclea do ouvido interno. **A**, Anatomia do labirinto ósseo. **B**, Anatomia do labirinto membranoso. **C**, Labirinto sensitivo.

Labirinto Ósseo

O labirinto ósseo possui três componentes: os canais semicirculares, o vestíbulo e a cóclea.

O labirinto ósseo é revestido por endóstio e está separado do labirinto membranoso pelo **espaço perilinfático**. Este espaço está cheio de um líquido claro denominado **perilinf**, no qual está suspenso o labirinto membranoso. A região central do labirinto ósseo é denominada **vestíbulo**.

Os três **canais semicirculares (superior, posterior e lateral)** têm uma orientação de 90 graus um em relação ao outro (Fig. 22-13). Uma extremidade de cada canal é dilatada; esta região expandida é denominada **ampola**. Todos os três canais semicirculares saem do vestíbulo e retomam para ele, mas uma extremidade de cada um de dois canais compartilha uma abertura no vestíbulo; conseqüentemente, há somente cinco orifícios no vestíbulo. Suspensos nos canais estão os **ductos semicirculares**, os quais são regionalmente apontados como continuações do labirinto membranoso.

O **vestíbulo** é a parte central do labirinto ósseo situada entre a cóclea, que ocupa uma posição anterior, e os canais semicirculares, que ocupam uma posição posterior. Sua parede lateral contém a **janela oval (*fenestra vestibuli*)**, coberta por uma membrana a qual está ligada à base do estribo, e a **janela redonda (*fenestra cochleae*)**, coberta apenas por uma membrana. O vestíbulo também contém regiões especializadas do labirinto membranoso (o **utrículo** e o **sáculo**).

A **cóclea** origina-se como uma espiral óssea oca que gira sobre si mesma, como a concha de um caracol, duas vezes e meia em torno de uma coluna óssea central, o **modíolo**. O modíolo se projeta para dentro da cóclea espiralada com uma prateleira óssea denominada **lâmina espiral óssea**, através da qual passam vasos sanguíneos e o **gânglio espiral**, a divisão coclear do nervo vestibulococlear.

Labirinto Membranoso

O labirinto membranoso é preenchido com endolinf e possui as seguintes áreas especializadas: o sáculo e o utrículo, os ductos semicirculares e o ducto coclear.

O labirinto membranoso é constituído por um epitélio derivado do ectoderma embrionário, o qual invade o osso temporal em desenvolvimento e dá origem a dois pequenos sacos, o **sáculo** e o **utrículo**, assim como aos **ductos semicirculares** e ao **ducto coclear** (Fig. 22-13). A **endolinf**, um líquido viscoso semelhante ao líquido extracelular por sua composição iônica (*i. e.*, pobre em sódio mas rico em potássio), circula por todo o labirinto membranoso.

Delgadas faixas de tecido conjuntivo presas ao endóstio do labirinto ósseo cruzam a perilinf e se inserem no labirinto membranoso. Além de ancorar o labirinto membranoso ao labirinto ósseo, estas faixas de tecido conjuntivo trazem vasos sanguíneos que nutrem os epitélios do labirinto membranoso.

Sáculo e Utrículo

O sáculo e o utrículo, estruturas semelhantes a sacos situadas dentro do vestíbulo, contêm células neuroepiteliais especializadas para perceber a posição da cabeça e o movimento linear.

O sáculo e o utrículo estão ligados um ao outro por meio de um pequeno ducto, o **ducto utriculosacular**. Além disso, pequenos ductos de cada um se unem formando o **ducto endolinfático**, cuja extremidade dilatada em fundo cego é denominada **saco endolinfático**. Outro pequeno ducto, o **ducto de união** (*ductus reuniens*), une o sáculo ao ducto da cóclea ([Fig. 22-13](#)).

As paredes do sáculo e do utrículo são constituídas por uma delgada camada vascular externa de tecido conjuntivo e uma camada interna de epitélio simples pavimentoso a cúbico. Regiões especializadas do sáculo e do utrículo agem como receptores que percebem a orientação da cabeça em relação à gravidade e à aceleração, respectivamente. Estes receptores são denominados **mácula do sáculo** e **mácula do utrículo**.

As máculas do sáculo e do utrículo estão situadas perpendicularmente entre si (*i. e.*, a mácula do sáculo está situada predominantemente na parede, detectando, portanto, a aceleração linear vertical, enquanto a mácula do utrículo está situada principalmente no assoalho, detectando, portanto, a aceleração horizontal). O epitélio das regiões nãoreceptoras do sáculo e do utrículo é constituído por células claras e escuras. As **células claras** têm poucos microvilos, e seu citoplasma contém algumas vesículas pinocíticas, ribossomas e somente um pequeno número de mitocôndrias. Entretanto, o citoplasma das **células escuras** contém muitas vesículas revestidas, vesículas lisas e gotículas lipídicas, assim como numerosas mitocôndrias alongadas situadas em compartimentos formados por invaginações da membrana plasmática basal. Os núcleos das células escuras têm formato irregular e estão freqüentemente localizados em posição apical. Apesar de a função destes dois tipos celulares ser desconhecida, acredita-se que as células claras atuem na absorção e que as células escuras controlem a composição da endolinfa.

As máculas são áreas espessadas do epitélio, com 2 a 3 mm de diâmetro. Elas são constituídas por dois tipos de **células neuroepiteliais**, denominadas **células pilosas do tipo I** e **do tipo II**, assim como por células de sustentação, que se assentam sobre uma lâmina basal ([Fig. 22-14](#) e [Fig. 22-15](#)). Fibras nervosas da porção vestibular do nervo vestibulococlear inervam as células neuroepiteliais.

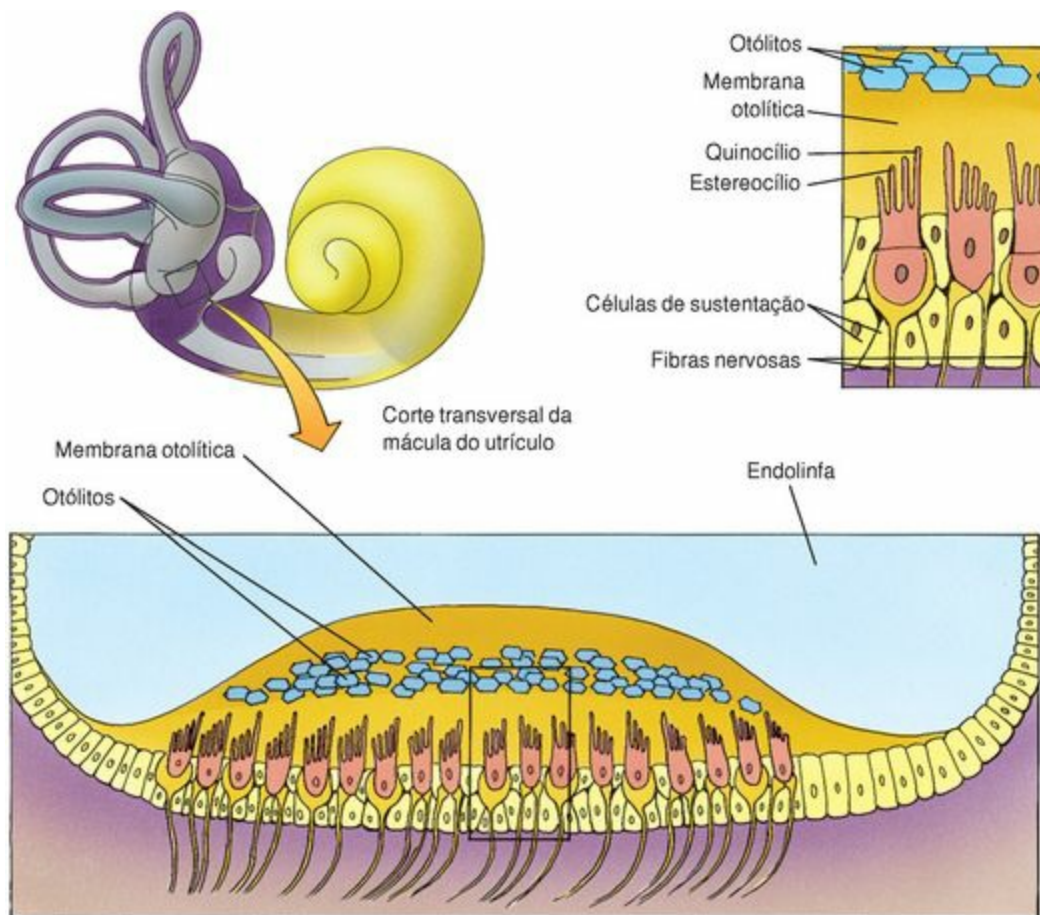


Figura 22-14 Células pilosas e células de sustentação na mácula do utrículo.

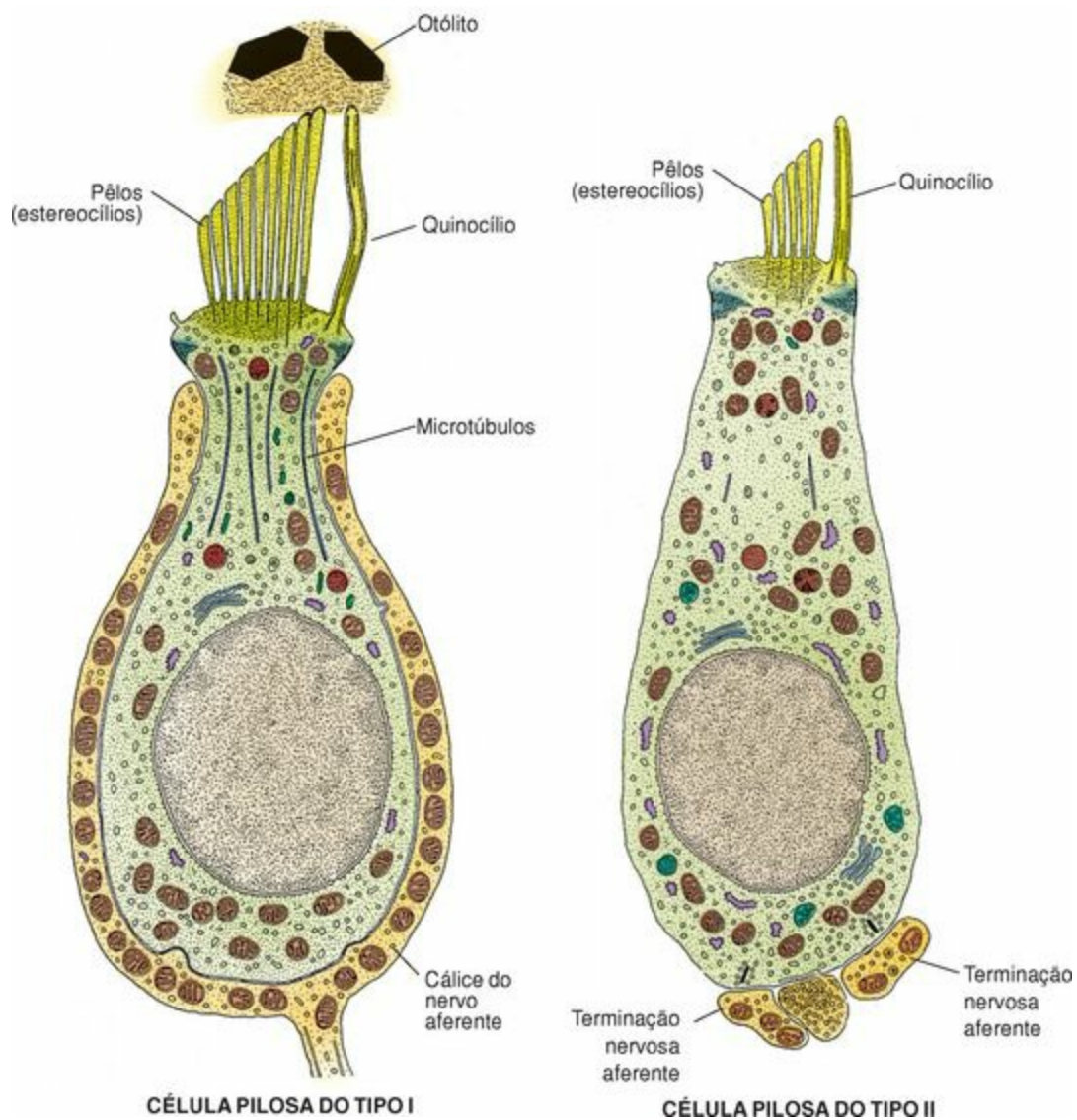


Figura 22-15 Morfologia das células neuroepiteliais (pilosas) tipo do I e do tipo II das máculas do sáculo e do utrículo.

(De Lentz TL. Cell Dine Structure: An Atlas of Drawings of Whole-Cell Structure. Philadelphia, WB Saunders, 1971.)

Cada célula pilosa tipo I ou tipo II tem um único quínocílio (cílio móvel) e 50 a 100 estereocílios dispostos em fileiras de acordo com seu comprimento, sendo que os mais longos (10 µm) estão situados mais próximos do quínocílio.

As **células pilosas do tipo I** são células abauladas com uma base arredondada que se estreita ao se aproximar do colo (Fig. 22-15). Seu citoplasma contém ocasionais cisternas de RER, um aparelho de Golgi supranuclear e numerosas vesículas pequenas. Cada estereocílio, o qual está ancorado a uma densa trama terminal, é um longo microvilo com um eixo central formado de muitos filamentos de actina unidos por ligações cruzadas feitas por **fimbrina**. O eixo central filamentoso dá rigidez aos estereocílios, de modo que seu encurvamento somente pode ocorrer na região do colo, perto de seu local de saída da membrana plasmática apical.

As **células pilosas do tipo II** são semelhantes às células pilosas do tipo I no que diz respeito aos estereocílios e ao quínocílio, mas seu formato é mais cilíndrico e seu citoplasma contém um aparelho de Golgi maior e um maior número de vesículas (Fig. 22-15).

As **células de sustentação** das máculas, interpostas entre ambos os tipos de células pilosas, têm poucos microvilos. Espessos complexos juncionais unem estas células umas às outras assim como às células pilosas. Elas apresentam um aparelho de Golgi bem desenvolvido e grânulos de secreção, sugerindo que elas possam ajudar na manutenção das células pilosas ou contribuir para a produção da endolinfa.

A **inervação** das células pilosas é derivada da divisão vestibular do nervo vestibulococlear. As bases arredondadas das células pilosas do tipo I são quase totalmente envolvidas por uma fibra nervosa aferente em forma de cálice. As células pilosas do tipo II estabelecem sinapses com muitas fibras aferentes na área basal da célula. Estruturas semelhantes a **fitas sinápticas** estão presentes próximas à base das células pilosas do tipo I e do tipo II. Provavelmente, as fitas sinápticas das células pilosas do tipo II atuam em sinapses de fibras nervosas eferentes, as quais se acredita serem responsáveis pelo aumento da eficiência na liberação sináptica.

Os estereocílios das células pilosas neuroepiteliais são cobertos e ficam embebidos dentro de uma espessa massa glicoprotéica gelatinosa, a **membrana otolítica**. A região superficial desta membrana contém pequenos cristais de carbonato de cálcio denominados **otólitos** ou **estatocônios** (Fig. 22-14 e Fig. 22-15).

Ductos Semicirculares

Cada um dos três ductos semicirculares contém uma região expandida, a ampola, na qual receptores especializados (células pilosas neuroepiteliais) detectam movimentos dos tipos linear e angular.

Cada ducto semicircular, uma continuação do labirinto membranoso que parte do utrículo, está contido dentro de seu canal semicircular e se adapta à forma deste. A extremidade lateral (próxima ao utrículo) de cada um dos três ductos é dilatada. Esta região expandida, denominada **ampola**, contém as **cristas ampulares**, as quais são áreas de receptores especializados. Cada crista ampular é composta por uma saliência cuja superfície livre é coberta por um epitélio sensorial constituído por **células pilosas neuroepiteliais** e por **células de sustentação** (Fig. 22-16). As células de sustentação se assentam sobre a lâmina basal, enquanto as células pilosas não o fazem; em vez disso, estas se ajustam por entre as células de sustentação. As células neuroepiteliais, também denominadas **células pilosas do tipo I e do tipo II**, apresentam a mesma morfologia que as células pilosas das máculas (discutidas anteriormente). A **cúpula**, uma massa glicoprotéica gelatinosa que cobre as cristas ampulares, tem estrutura e função semelhantes às da membrana otolítica, mas apresenta um formato cônico e não contém otólitos.

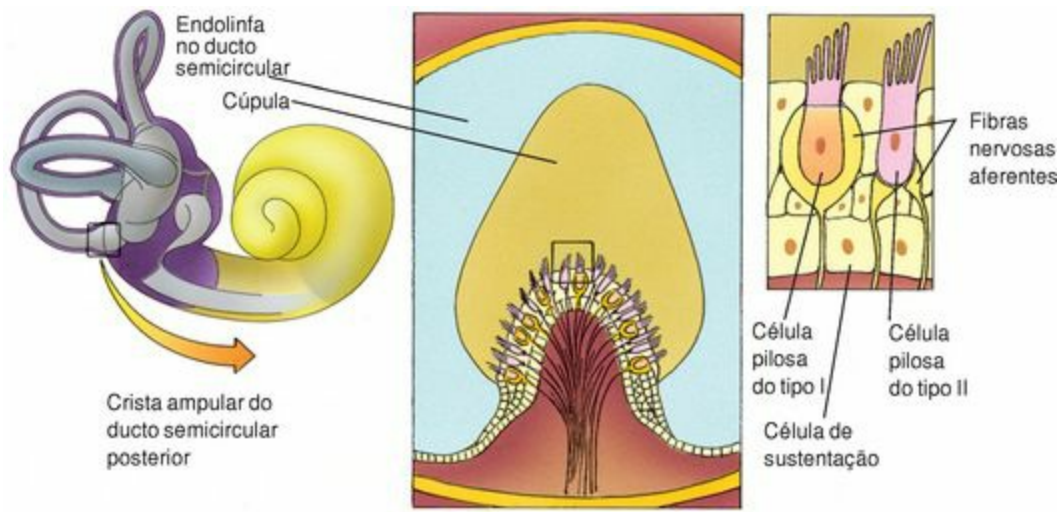


Figura 22-16 As células pilosas e as células de sustentação de uma das cristas ampulares dos canais semicirculares.

Ducto Coclear e Órgão de Corti

O ducto coclear e seu órgão de Corti são responsáveis pelo mecanismo da audição.

O ducto coclear, um divertículo do sáculo, é uma outra porção do labirinto membranoso que recebe um nome especial. O ducto coclear é um órgão receptor, cuneiforme, contido na cóclea óssea e envolvido dos dois lados por perilinfa, mas separado dela por duas membranas (Fig. 22-17 e Fig. 22-18). O teto da **escala média (ducto coclear)** é constituído pela **membrana vestibular (de Reissner)**, enquanto o assoalho da escala média é formado pela **membrana basilar**. O compartimento preenchido com perilinfa situado acima da membrana vestibular é denominado **escala vestibular**, enquanto o compartimento, também preenchido com perilinfa, situado abaixo da membrana basilar é a **escala timpânica**. Estes dois compartimentos comunicam-se pelo **helicotrema**, localizado perto do ápice da cóclea.

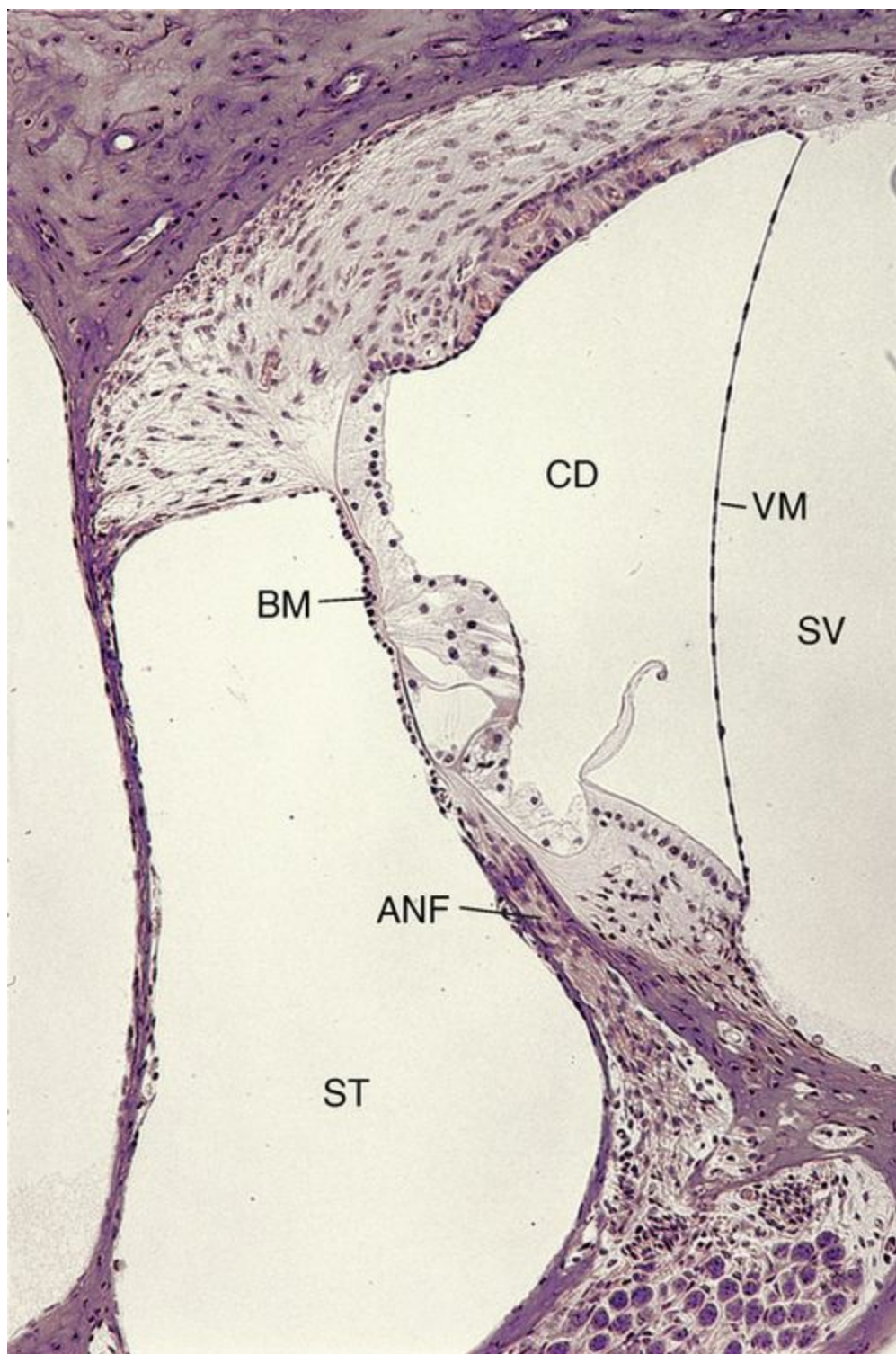


Figura 22-18 Fotomicrografia do órgão de Corti sobre a membrana basilar (BM) dentro da cóclea (180×). O ducto coclear (CD), contendo endolinfa, é delimitado pela membrana vestibular (VM) e pela BM. A escala vestibular (SV) e a escala timpânica (ST) contêm perilinfa. Observe o gânglio espiral e as fibras do nervo vestibulococlear (ou acústico) (ANF) provenientes das células pilosas do órgão de Corti.

A **membrana vestibular** é constituída por duas camadas de epitélio simples pavimentoso separadas uma da outra por uma lâmina basal. A camada interna é formada pelas células de revestimento da escala média, enquanto a camada externa é formada pelas células de revestimento da escala vestibular. Numerosas junções de oclusão vedam ambas as camadas de células, garantindo,

desta maneira, um alto gradiente iônico através da membrana. A **membrana basilar**, que se estende da lâmina espiral óssea no modíolo até a parede lateral, sustenta o órgão de Corti e é constituída por duas zonas: a zona arqueada e a zona pectinada. A **zona arqueada** é mais delgada, situa-se em posição mais medial e sustenta o órgão de Corti. A **zona pectinada** é semelhante a uma malha fibrosa contendo alguns fibroblastos.

A parede lateral do ducto coclear, que se estende entre a membrana vestibular e a proeminência espiral, é coberta por um epitélio pseudo-estratificado denominado **estria vascular**. Ao contrário da maioria dos epitélios, a estria vascular contém um *plexo capilar intra-epitelial*. Apesar de ter sido relatado que a estria vascular é constituída por três tipos celulares — **células basais, intermediárias e marginais** — os três tipos são muito semelhantes uns aos outros à microscopia eletrônica.

As **células marginais**, intensamente coradas, possuem muitos microvilos em sua superfície livre. Seu citoplasma denso contém numerosas mitocôndrias e pequenas vesículas. Estreitos prolongamentos celulares labirínticos, contendo mitocôndrias alongadas, são abundantes na porção basal destas células.

As **células basais** e as **células intermediárias**, pouco coradas, possuem um citoplasma menos denso contendo poucas mitocôndrias. Ambas possuem prolongamentos citoplasmáticos que se irradiam da superfície celular e se interdigitam com os prolongamentos das células marginais e de outras células intermediárias. As células basais também possuem prolongamentos celulares que ascendem em torno da base das células marginais, formando estruturas em forma de taça que isolam e sustentam as células marginais. **Capilares intraepiteliais** estão situados de modo a serem envolvidos por prolongamentos basais das células marginais e pelos prolongamentos ascendentes das células basais e intermediárias.

Embora seja sugerido que várias células do labirinto membranoso, incluindo as da estria vascular, possam ser responsáveis pela produção de endolinfa, a verdadeira origem da endolinfa permanece desconhecida. A manutenção da composição iônica da endolinfa pode ser uma função das células marginais da estria vascular.

A **proeminência espiral** também está localizada na porção inferior da parede lateral do ducto coclear. Ela é uma pequena protuberância que se projeta do perióstio da cóclea para dentro do ducto coclear em toda a extensão deste. As células basais da estria vascular se continuam com a camada vascular de células que cobrem a proeminência. Na porção inferior, estas células fazem uma reflexão para o sulco espiral, onde elas se tomam cúbicas. Outras células desta camada se continuam por sobre a lâmina basilar como as **células de Claudius**, as quais se sobrepõem às **células de Böttcher**, menores (Fig. 22-17). Estas últimas células estão situadas apenas nas voltas basilares da cóclea. A função das células de Claudius e de Böttcher é desconhecida.

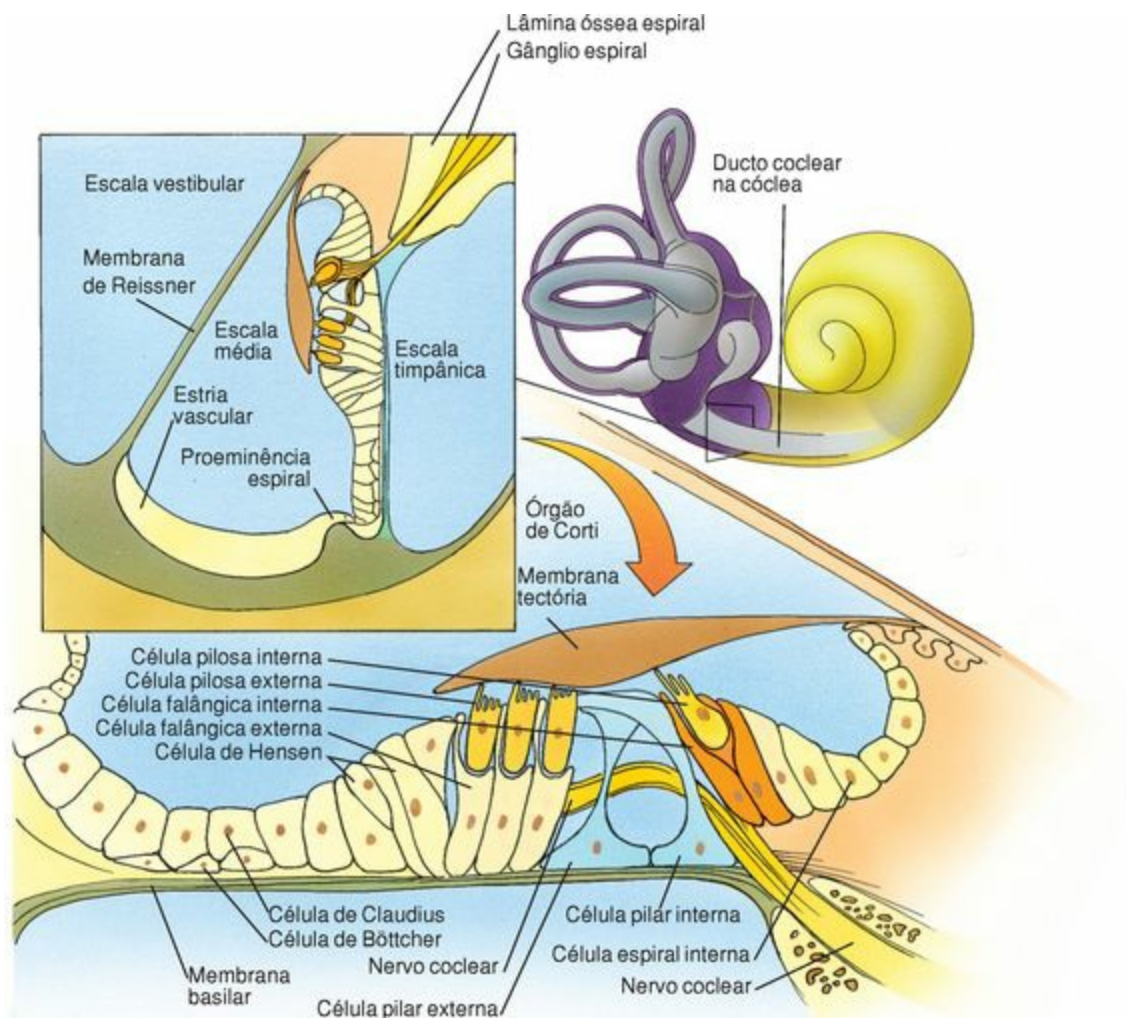


Figura 22-17 Órgão de Corti.

Na porção mais estreita do ducto coclear, onde as membranas vestibular e basilar se encontram, o periósteo que cobre a lâmina espiral faz saliência na escala média formando o **limbo da lâmina espiral**. Parte do limbo projeta-se sobre o **sulco (túnel) espiral interno**. A porção superior do limbo constitui o **lábio vestibular**, e a porção inferior é denominada **lábio timpânico** do limbo, uma continuação da membrana basilar. Numerosas perfurações do lábio timpânico recebem ramos da divisão coclear do nervo vestibulococlear (nervo acústico). **Células interdentárias**, situadas dentro do corpo do limbo espiral, secretam a **membrana tectória**, uma massa gelatinosa, rica em proteoglicanos, contendo numerosos delicados filamentos semelhantes à queratina, que cobre o órgão de Corti. Estereocílios de células pilosas receptoras especializadas do órgão de Corti estão imersos na membrana tectória (Fig. 22-17).

O **órgão de Corti**, o órgão receptor especializado da audição, está situado sobre a membrana basilar e é constituído por células pilosas neuroepiteliais e por vários tipos de células de sustentação. Embora as células de sustentação do órgão de Corti possuam características diferentes, todas elas se originam da membrana basilar e contêm feixes de microtúbulos e de microfilamentos, e suas superfícies apicais estão todas interligadas à superfície livre do órgão de Corti. As células de sustentação incluem as **células pilares**, **células falângicas**, **células limitantes** e **células de Hensen**.

(Fig. 22-17 e Fig. 22-18).

CÉLULAS DE SUSTENTAÇÃO DO ÓRGÃO DE CORTI

As células de sustentação do órgão de Corti são as células pilares internas e externas, as células falângicas internas e externas, as células limitantes, as células de Hensen e as células de Böttcher.

As **células pilares internas** e **externas** são células altas com bases e extremidades apicais largas; portanto, elas têm um formato de um “I” alongado. Elas estão presas à membrana basilar e cada uma se origina a partir de uma base ampla. As porções centrais tanto das células pilares internas como das externas são encurvadas para formar o **túnel interno**, onde as células pilares internas formam a parede medial do túnel e as células pilares externas formam a parede lateral do túnel. Em seus ápices, tanto as células pilares internas quanto as externas entram mais uma vez em contato umas com as outras. Seu citoplasma contém feixes de microfilamentos e microtúbulos. As células pilares internas são mais numerosas do que as células pilares externas, geralmente havendo três células pilares internas se encontrando com duas células pilares externas. As células pilares sustentam as células pilosas do órgão de Corti.

As **células falângicas externas** são células cilíndricas altas presas à membrana basilar. Sua porção apical tem forma de cálice de modo a sustentar as porções basais das células pilosas externas juntamente com feixes de fibras nervosas eferentes e aferentes, os quais passam entre elas durante seu trajeto em direção às células pilosas. Como seu ápice em forma de cálice abriga as células pilosas, as células falângicas externas não atingem a superfície livre do órgão de Corti. Entretanto, um pequeno **prolongamento falângico** sai da superfície lateral de cada uma destas células e se estende até a lâmina reticular. Microtúbulos e microfilamentos no interior do prolongamento falângico aumentam sua rigidez. A extremidade distal achatada do prolongamento falângico está em contato com a célula pilosa abrigada por ele e com uma célula pilosa adjacente. Existe um espaço cheio de líquido em torno de regiões não sustentadas das células pilosas externas. Este espaço é denominado **espaço de Nuel**, e se comunica com o túnel interno.

As **células falângicas internas** estão situadas abaixo das células pilares internas; ao contrário das células falângicas externas, elas circundam completamente as células pilosas internas que elas sustentam.

As **células limitantes** delineiam a borda interna do órgão de Corti. Elas são células delicadas que sustentam as porções internas do órgão de Corti.

As **células de Hensen** definem a margem externa do órgão de Corti. Estas células altas estão situadas entre as células falângicas externas e as células de Claudius, mais baixas, as quais se apóiam sobre as **células de Böttcher** subjacentes.

Todas estas células sustentam as porções externas do órgão de Corti (Fig. 22-17).

CÉLULAS NEUROEPITELIAIS (CÉLULAS PILOSAS) DO ÓRGÃO DE CORTI

No órgão de Corti há dois tipos de células neuroepiteliais: as células pilosas internas e as células pilosas externas.

As células pilosas neuroepiteliais são especializadas na transdução de impulsos para o órgão da audição. Dependendo de sua localização, estas células são denominadas células pilosas internas e células pilosas externas.

As **células pilosas internas**, uma fileira única de células sustentadas pelas células falângicas internas, estendem-se pelo limite interno de toda a extensão do órgão de Corti. As células pilosas internas são baixas e possuem um núcleo central, numerosas mitocôndrias (especialmente abaixo da trama terminal), REG e REA, e pequenas vesículas. A porção basal destas células também contém microtúbulos. Sua superfície apical contém de 50 a 60 estereocílios dispostos em formato de um “V”. O eixo central dos estereocílios contém microfilamentos, unidos por ligações cruzadas feitas pela fimbrina, como nas células pilosas do tipo I do labirinto vestibular. Os microfilamentos dos estereocílios se fundem com os da trama terminal. Embora não ocorra um quinocílio nas células pilosas internas, um corpúsculo basal e um centríolo são evidentes na região apical destas células. A porção basal destas células faz sinapse com fibras aferentes da divisão coclear do nervo vestibulococlear.

As **células pilosas externas**, sustentadas pelas células falângicas externas, estão situadas próximas ao limite externo do órgão de Corti e estão dispostas em fileiras de três (ou quatro) ao longo de toda a extensão deste órgão (Fig. 22-17). As células pilosas externas são células cilíndricas alongadas cujos núcleos estão situados próximos às suas bases. Seu citoplasma contém REG abundante, e suas mitocôndrias estão situadas no citoplasma basal. O citoplasma destas células logo abaixo das paredes laterais contém uma **trama cortical**, constituída por filamentos de 5 a 7 nm unidos uns aos outros por ligações cruzadas através de filamentos mais finos, que parecem sustentar a célula e conferir resistência à deformação. Fibras aferentes e eferentes fazem sinapses na porção basal das células pilosas. Estendendo-se da superfície apical das células pilosas externas projetam-se cerca de 100 estereocílios organizados na forma da letra “W”. Estes estereocílios variam de comprimento e estão dispostos seguindo uma gradação ordenada. Como as células pilosas internas, as células pilosas externas não possuem um quinocílio, mas possuem um corpúsculo basal.

Função Vestibular

A função vestibular é o sentido de posição no espaço e durante o movimento.

A percepção da posição no espaço e durante o movimento é essencial para a ativação e desativação de alguns músculos que funcionam ajustando o corpo para dar-lhe equilíbrio. O mecanismo sensorial desta função está no **aparelho vestibular** situado no ouvido interno. Este aparelho é formado pelo utrículo, pelo sáculo e pelos ductos semicirculares.

Os estereocílios das células pilosas neuroepiteliais situadas nas máculas do utrículo e do sáculo estão imersos na membrana otolítica. Os **movimentos lineares** da cabeça causam o deslocamento da endolinfa, que perturba a posição dos otólitos na membrana otolítica e, conseqüentemente, da própria membrana, desta maneira causando o encurvamento dos estereocílios das células pilosas. Os movimentos dos estereocílios são transformados em potenciais de ação, que são conduzidos por sinapses para a porção vestibular do nervo vestibulococlear, que os transmite para o cérebro.

Os **movimentos circulares** da cabeça são percebidos por receptores situados nos ductos semicirculares dentro dos canais semicirculares. Os estereocílios das células pilosas neuroepiteliais das cristas ampulares estão embebidos na cúpula. Os movimentos da endolinfa dentro dos ductos semicirculares perturbam a orientação da cúpula, o que subseqüentemente deforma os estereocílios das células pilosas. Este estímulo mecânico é transformado em um impulso elétrico, que é transferido por sinapses para ramos da porção vestibular do nervo vestibulococlear, de onde é transmitido para o cérebro.

As informações relacionadas aos movimentos lineares e circulares da cabeça, reconhecidos por receptores do ouvido interno, são transmitidas para o cérebro através da divisão vestibular do nervo vestibulococlear. No cérebro, elas são interpretadas e o ajuste do equilíbrio é iniciado pela ativação de massas musculares específicas responsáveis pela postura.

CORRELAÇÕES CLÍNICAS

A **doença de Meniere** é caracterizada pela perda de audição resultante do acúmulo de excesso de líquido no ducto endolinfático. Outros sintomas incluem vertigem, zumbidos, náuseas e vômitos. Alguns medicamentos podem aliviar a vertigem e a náusea. Entretanto, em casos graves o nervo da divisão vestibular precisa ser seccionado, e os canais semicirculares e a cóclea devem ser removidos cirurgicamente.

Funções Cocleares

A cóclea funciona na percepção do som.

As ondas sonoras colhidas pelo ouvido externo vão para o meato auditivo externo e são recebidas pela membrana timpânica, que é posta em movimento. A membrana timpânica converte ondas sonoras em energia mecânica. As vibrações da membrana timpânica movimentam o martelo e, em seguida, os dois ossículos restantes.

Por causa de uma vantagem mecânica proporcionada pelas articulações dos três ossículos, a energia mecânica é ampliada cerca de 20 vezes ao chegar à base do estribo, onde movimenta a membrana da fenestra vestibular (janela oval). Os movimentos da janela oval dão início a ondas de pressão na perilinfa contida na escala vestibular. Como os líquidos (neste caso, a perilinfa) são incompressíveis, a onda é transmitida ao longo da escala vestibular, através do helicotrema, para dentro da escala timpânica. A onda de pressão da perilinfa da escala timpânica causa a vibração da

membrana basilar.

Como o órgão de Corti está firmemente aderido à membrana basilar, um movimento oscilatório desta membrana é traduzido em um movimento de varredura sobre os estereocílios das células pilosas, os quais estão imersos na rígida membrana tectória que os cobre. Quando a força de varredura produz uma deflexão dos estereocílios em direção dos estereocílios mais altos, a célula torna-se despolarizada, deste modo gerando um impulso que é transmitido através de fibras nervosas aferentes (Fig. 22-19).

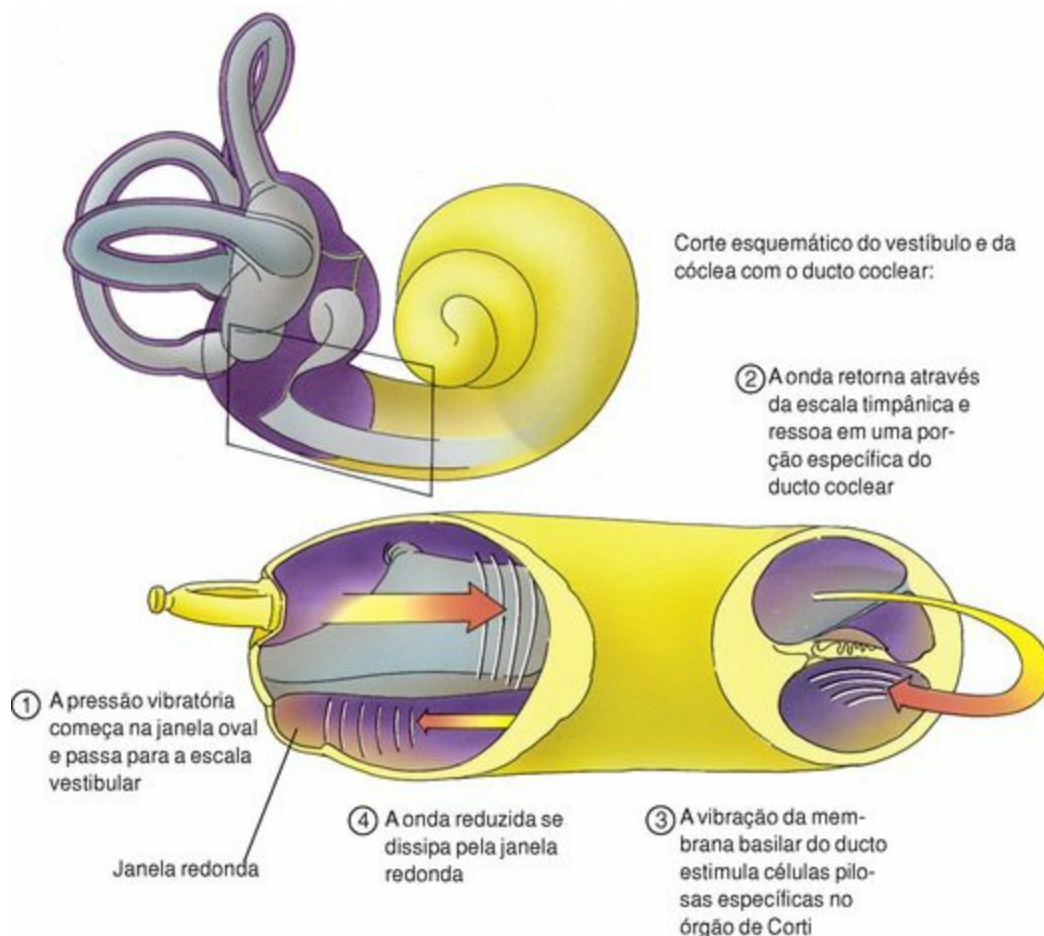


Figura 22-19 Diagrama esquemático mostrando como as vibrações do assoalho do estribo movem a membrana da janela oval. Esta ação produz uma pressão na perilinfa, localizada na escala vestibular. No helicotrema, onde as escalas vestibular e timpânica se comunicam, a onda de pressão na perilinfa da escala timpânica movimenta a membrana basilar e o órgão de Corti, que se encontra sobre ela. Isto causa um movimento de varredura sobre as células pilosas da membrana basilar, que é traduzido em corrente elétrica e transmitido por uma sinapse para a divisão coclear do nervo vestibulococlear para condução ao cérebro, onde é processado.

Não se sabe como são distinguidas as diferenças na frequência e na altura do som. Há muito, acreditava-se que a membrana basilar, que se torna mais comprida a cada giro da cóclea, vibrasse com frequências diferentes em relação à sua largura. Conseqüentemente, sons de baixa frequência seriam detectados próximo ao ápice da cóclea, enquanto sons de alta frequência seriam detectados próximo à base da cóclea. As evidências sugerem que as células pilosas externas contêm a

maquinaria necessária para reagir rapidamente às informações eferentes, levando-as a variar o comprimento de seus estereocílios e, conseqüentemente, alterando a força de varredura entre a membrana tectória e a membrana basilar, fazendo assim a “afinação” da membrana basilar. Deste modo, esta ação altera a resposta das células pilosas internas detectoras de som, afetando sua reação frente a diferentes frequências.

CORRELAÇÕES CLÍNICAS

A **surdez de condução** pode ser causada por qualquer condição que impeça a condução das ondas sonoras através do ouvido externo, passando pelo ouvido médio e daí para o órgão de Corti do ouvido interno. As condições que podem levar à surdez de condução incluem a presença de corpos estranhos, **otite média** e **otosclerose** (fixação da base do estribo à janela oval). A **otite média** é uma infecção da cavidade do ouvido médio comum em crianças pequenas. Usualmente, ela decorre de uma infecção respiratória que envolve a tuba auditiva. O acúmulo de líquido na cavidade do ouvido médio lesa a membrana timpânica, desta forma limitando os movimentos dos ossículos. Antibióticos são usualmente utilizados nestes casos. A **surdez nervosa** geralmente resulta de um processo patológico que interrompe a transmissão dos impulsos nervosos. A interrupção pode estar localizada em qualquer ponto da divisão coclear do nervo acústico, do órgão de Corti ao cérebro. Os processos patológicos que podem levar à surdez nervosa incluem rubéola, tumores do nervo e degeneração nervosa.

Índice

Nota: Os números de páginas seguidos pela letra q correspondem a material apresentado em quadros; aqueles seguidos pela letra f correspondem a figuras, e os seguidos por t correspondem a tabelas.

- ABO, sistema de grupos sanguíneos, 230, 230t
- Abóbada craniana, 146
- Absorção pelo intestino delgado, 411-412, 413f
 - pelo intestino grosso, 496
- Absorção e processamento dos monoglicerídeos, 413f
- Acetilcoenzima A (acetil-CoA), 38, 40, 176q
- Acetilcolina como neurotransmissor, 208, 208t
 - liberação pela supra-renal de, 329
 - na contração do tecido muscular esquelético, 174
 - na glândula lacrimal, 188
 - na secreção de HCl, 402
 - na sinalização, 20
 - na vesícula biliar, 442
 - nas sinapses do tecido muscular liso, 197
 - no sistema nervoso autônomo, 213
 - receptores para, 174
 - pancreáticos, 425
- Acetilcolina-transferase, 174
- Acetilcolinesterase, 174
- Ácido araquidônico basófilos e, 236
 - mediador de síntese em mastócitos, 119, 123
- Ácido clorídrico (HCl), 402-403, 403f
- Ácido desoxirribonucleico (DNA), circular (DNAC), 41
 - nos cromossomas, 54
 - no núcleo, 51
 - na síntese protéica, 24
 - segmentos de RNA intrônico no, 60-61
 - de ligação, 54
 - mitocondrial, 40-41
 - estrutura do, 59
 - transcrição de, 59-61, 60f
- Ácido desoxirribonucleico circular (DNAC), 41
- Ácido hialurônico na matriz extracelular, 72, 73t
 - no fluido sinovial, 159
- Ácido hipocloroso, 233, 234f
- Ácido láctico na vagina, 491

Ácido periódicoreativo de Schiff (PAS), [3t](#), [5](#)

Ácido ribonucleico (RNA), [59-62](#)

de transferência, [22](#), [24](#), [61](#)

messenger precursor, [60](#)

messenger, [21](#), [24](#), [59-61](#), [60f](#)

ribossômico, [22](#), [24](#), [61-62](#), [61f](#)

splicing do, [60](#)

Ácido ribonucleico messenger (RNAm), [21](#), [24](#), [59-61](#), [60f](#)

Ácido urônico, [71](#), [73t](#)

Ácidos biliares, [437](#)

Ácidos graxos absorção e processamento de, [412](#), [413f](#)

nos adipócitos, [119](#), [121f](#)

nos hormônios, [309](#)

Acidose, [439q](#)

Ácido γ -aminobutírico (GABA) funções do, [208](#), [208t](#)

na coreia de Huntington, [209q](#)

Ácino (s) nas glândulas sebáceas, [345](#)

das glândulas salivares, [106f](#), [111](#), [110f](#), [419-420](#), [420f](#)

de Rappaport, [431](#)

hepático (portal), [431](#)

nas glândulas exócrinas multicelulares, [108f](#), [110](#)

nas glândulas mistas, [106](#), [106f](#)

pancreática, [424](#), [424f](#), [425f](#)

Ácino de Rappaport, [431](#)

Ácino hepático, [431](#), [432f](#)

Ácinos mucosos das glândulas salivares, [106f](#), [109f](#), [420](#), [420f](#)

Ácinos serosos das glândulas salivares, [109f](#), [419](#), [420f](#)

Acne, [346q](#)

Acoplamento, na reabsorção óssea, [155](#)

Acromegalia, [157q](#)

Acrosina, [486](#), [503](#)

Acrossoma, [501f](#), [502](#)

Actina F, [43](#), [45f](#), [168f](#), [171](#)

Actina G, [43](#), [169](#), [169t](#), [171](#)

Actina, monômero de, [44f](#)

α -actinina no citoesqueleto, [45t](#), [45f](#)

- no epitélio, [100](#)
- no tecido muscular estriado esquelético, [169](#), [169t](#)
- no tecido muscular liso, [187](#)

β -actina, [44](#)

γ -actina, [44](#)

Açúcar aminado, [71](#), [73t](#)

Adaptina, [31](#)

Adenilato-ciclase na liberação de gorduras, [119](#)

- na sinalização, [20](#), [21-22](#)
- nos hepatócitos, [434](#)
- nos mastócitos, [123](#)

Adenocarcinoma, [104q](#)

- de próstata, [512q](#)

Adenóide, [308](#)

Adeno-hipófise, [310](#), [312-316](#)

Adenoma pleomórfico benigno, [424q](#)

Adenoma(s) benigno(s) pleomórfico(s), [424q](#)

- de hipófise, [317q](#)

Adenomas hipofisários, [317q](#)

Adipócitos, [117-119](#), [118f](#)

- multiloculares, [118](#), [120f](#), [131-132](#)
- armazenamento e liberação de gordura pelos, [119](#), [121f](#)
- citoplasma, [42](#)
- estrutura dos, [114f](#), [117-118](#), [119f](#)
- grânulos uniloculares, [118](#), [119f](#), [130-131](#)
- histogênese dos, [132](#)
- no tecido conjuntivo frouxo, [129](#)
- obesidade relacionada aos, [132q](#)
- tumores dos, [132q](#)

Adipócitos. Veja Células adiposas.

Ádito da laringe, [357](#)

ADP. *See* [difosfato de adenosina \(ADP\)](#) Adrenocorticosteróides, [318t](#), [324-326](#), [327](#)

- efeito no timo, [297](#)

Aducina, [229](#)

Adventícia. *See* [Túnica adventícia](#).

Aglutininas anti-Rh, [230q](#)

Agranulócitos, [231](#), [232t](#), [237-238](#), [237f](#)

Agrecanos, [72f](#), [73](#), [74f](#)
na cartilagem, [136](#)
no tecido conjuntivo, [115](#)
no tecido ósseo, [139](#)

Água na cartilagem, [136](#)
no citoplasma, [11](#)
no suco gástrico, [402](#)

Albinismo, [339q](#)

Albumina no sangue, [226](#), [227t](#)

Albuminúria, [451q](#)

Alça cervical do germe dentário, [379](#)

Alça de Henle, [445f](#), [454](#)
e o sistema multiplicador contracorrente, [460-462](#), [463f](#)
ramo delgado da, [453-454](#), [454t](#), [465t](#)
 ascendente, [452f](#), [463](#), [465t](#)
 descendente, [454](#), [462](#), [465t](#)
ramo espesso da ascendente, [452f](#), [454](#), [462](#), [465t](#)
descendente, [451](#), [462](#)

Alcoólatras, doenças hepáticas em, [436q](#)

Aldosterona, e túbulo contorcido distal, [455](#)
na formação da urina, [463](#)

Alvéolo(s) das glândulas mamárias, [492](#), [493f](#), [493](#), [494f](#)
do dente, [374](#), [374f](#), [375](#), [382](#)
do pulmão, [353t](#), [365](#), [364f](#), [365f](#), [365](#)

Amamentação, [493q](#)

Ameloblastos, [375](#), [379](#), [380f](#)

Amilase salivar, [373](#), [422](#)

Aminas biogênicas, [208](#), [208t](#)

Aminoácido(s) derivados dos, nos hormônios, [309](#)
sulfatação e fosforilação do(s), [30f](#)

AMPc. *See* [Monofosfato cíclico de adenosina \(AMPc\)](#).

Ampola(s), de Vater, [442](#)
do ducto deferente, [509](#)
dos ductos semicirculares, [534](#), [535f](#), [536](#)
dos ouvidos, [481](#)

Anáfase do ciclo celular na meiose, [68f](#), [69](#)
 nos espermátócitos, [501](#)
na mitose, [65f](#), [66-67](#), [66f](#)

Anáfase II do ciclo celular, [69f](#), [70](#)

Anafilaxia sistêmica, [124q](#)
substância de reação lenta da, [236](#)

Anastomose arteriovenosa (AVA), [269](#)
no pênis, [514](#)

Andrógeno(s), [318t](#), [327](#)
fraco(s), [328](#)
no desenvolvimento folicular, [476](#)

Androstenediona, [318t](#), [327](#), [328](#), [474](#)

Anéis de cartilagem, [358](#), [360](#)

Anéis traqueais em C, [358](#), [360](#)

Anel citoplasmático, [52](#), [56f](#)

Anel contrátil, [67-68](#)

Anel de actina do osteoclasto, [143](#)

Anel distal da cesta nuclear, [53](#), [56f](#)

Anel fibroso, [138](#), [138q](#)

Anel mediano do complexo do poro nuclear, [52](#)

Anel nuclear, [56f](#)

Anel nucleoplasmático, [56f](#)

Anel radial luminal (anel medial), [52](#), [56f](#)

Anemia, [230q](#)
falciforme, [229q](#)
perniciosa, [395q](#)
por deficiência de ferro, [252q](#)

Anencefalia, [190q](#)

Anergia clonal, [283](#)

Aneuploidia, [58q](#)

Aneurisma, [262q](#)

Angina pectoris, [276q](#)

Angiotensina, funções da, [463](#), [464t](#)
na formação da urina, [462](#)
na hipertensão essencial crônica, [463q](#)
na regulação da pressão sanguínea, [264](#)
na síntese de corticosteróides, [326](#)
nas células justaglomerulares, [456](#), [462](#), [464t](#)

túnica íntima e, [258](#)

Angiotensinogênio, na formação da urina, [462-463](#)
na regulação da pressão sanguínea, [264](#)

Angústia respiratória do recém-nascido, [368q](#)

Anidrase carbônica, [226](#), [369](#), [403](#), [425](#)

Anodo, na microscopia eletrônica, [4f](#), [9](#)

Anquirina, [229](#), [230](#), [230f](#)

Anticódon, [24](#), [61](#)

Anticorpo de secreção, [285t](#)

Anticorpo(s), [282](#), [283-284](#), [285t](#)
estrutura do(s), [284](#), [284f](#)
ligados à membrana, [283](#), [285t](#)
produção de, pelos plasmócitos, [238](#)
reagínicos, [285t](#)
regiões constantes (Fc) do(s), [33](#)
secretores, [285t](#)

Anticorpos marcados com fluorescência, [5](#), [6f](#)

Antidiurese, [463f](#)

Antigenicidade, [282q](#)
Antígeno(s) anticorpos contra, [238](#)
liberação de citocinas devido a, [282](#)
ligação de, [122](#), [122f](#)
lipídios, [290](#)
timo-independentes, [286](#)

Antígenos B, [230](#), [230t](#)

Antígeno A, [230](#), [230t](#)

Antígeno leucocitário humano (HLA), [237](#)

Antígeno prostático específico (PSA), [512q](#)

Antígenos do complexo principal de histocompatibilidade (MHC), [237](#)

Antígenos lipídicos, [290](#)

Antígenos timo-independentes, [286](#)

Antro, [471f](#), [474](#)

Ânulo(s) das lamelas anulares, [41](#)
do espermatozóide, [502f](#), [503](#)

Ânus, [416](#)

Aorta, [259](#)

aneurisma da, [262q](#)

Aparelho de Golgi, [27-32](#), [28f-30f](#)

conceito alternativo do, [32](#)

da próstata, [511](#), [512f](#)

estrutura do, [14f](#), [15f](#)

síntese de colágeno no, [79](#), [79f](#)

síntese de proteoglicanos no, [73](#)

transporte de vesículas associadas ao, [29-30](#)

Aparelho do fuso mitótico, [65](#)

Aparelho em rede dos lábios, [374](#)

da pele, [333](#)

Aparelho justaglomerular, [448f](#), [455-458](#), [456f](#)

monitoramento do filtrado pelo, [462](#), [464t](#)

Aparelho lacrimal, [531](#)

Aparelho vestibular, [517](#), [540](#)

Aparelho vestibulococlear. Ver Ouvido(s).

Apêndice vermiforme, [401t](#), [416](#)

Apêndice, [401t](#), [416-417](#)

Apêndices epiplóicos, [415](#)

Apendicite, [417q](#)

Apoproteínas surfactantes, [367](#)

Apoptose de células hematopoiéticas, [252](#)

do músculo liso do miométrio, [483](#)

induzida por granzimas, [293](#)

mecanismo da, [70](#)

Aquaporinas, [19](#), [93](#), [464](#), [465t](#)

A-quinase, [22](#)

Arco cortical, [443](#)

Arco palatoglosso, [383f](#)

Arco reflexo simples, [179q](#)

Área crivosa, [443](#)

Área de Kiesselbach, [353q](#)

Área retroperitoneal, [484](#)

“Areia cerebral”, [331](#)

Aréola, [492](#)

Arilsulfatase, liberação pelos mastócitos de, [119](#), [122f](#), [123t](#)

Aromatase, [474](#), [479](#)

Arranjo ortogonal de partículas, [103f](#)

Artéria carótida comum direita, [259](#)

Artéria central da polpa branca do baço, [301f](#), [302](#)

Artéria e veia dorsais do pênis, [513f](#), [513](#)

Artéria e veia dorsais profundas do pênis, [513f](#), [513](#)

Artéria esplênica, [302](#)

Artéria pulmonar, [361f](#), [371](#)

Artéria renal, [324](#), [445f](#), [458](#)

Artéria testicular, [495](#)

Artéria(s), [259-264](#). Veja também tipos específicos de artérias.

classificação da(s), [259-263](#), [260t](#), [261f](#)

definição, [257](#), [259](#)

distúrbios da(s), [265q](#)

elástica(s) (condutora[s]), [259-260](#), [260t](#), [261f](#)

estrutura da(s), [258f](#), [259](#)

estruturas sensoriais especializadas na(s), [263-264](#)

musculares (distribuidoras), [260t](#), [261-262](#), [261f](#)

regulação da pressão sangüínea na(s), [264](#)

túnicas da(s), [257-259](#), [258f](#)

Artérias arqueadas do endométrio, [483](#), [483f](#)

do miométrio, [483](#), [483f](#)

dos rins, [446f](#), [459](#)

Artérias brônquicas, [371](#)

Artérias condutoras, [259-260](#), [260t](#), [261f](#)

Artérias coronárias, [259](#)

Artérias corticais, [324](#)

Artérias elásticas, [259-260](#), [260t](#), [261f](#)

Artérias frênicas inferiores, [324](#)

Artérias helicoidais do endométrio, [483](#), [483f](#)

do tecido erétil, [513](#)

Artérias hepáticas, [430](#), [431f](#)

Artérias hipofisárias, [311](#), [312f](#)

Artérias interlobulares do rim, [445f](#), [459](#)

Artérias lobares do rim, [459](#)

Artérias musculares, [260t](#), [261-264](#), [261f](#)

Artérias retas do endométrio., [482-483](#), [483f](#)

Artérias segmentares do rim, [458](#)

Artérias supra-renais, [324](#)

Artérias trabeculares, [301f](#), [302](#)

Arteriolas, [260t](#), [262-263](#), [263f](#)

da polpa esplênica, [301f](#), [302](#)

embainhadas, [301f](#), [302](#), [304f](#)

glomerulares, [444](#), [447f](#), [459](#), [463](#)

hepáticas, [430](#)

terminais, [269](#)

Arteriolas distribuidoras do fígado, [430](#)

Arteriolas penicilares, [301f](#), [303f](#)

Arteriolas retas, [459](#), [459f](#)

Arteriosclerose, [265q](#)

Articulação(ões), [158-159](#), [159f](#)

Árvore brônquica, [352t](#), [360-363](#), [361f](#)

Asma, [124q](#), [362q](#)

Aspartato, [208](#)

Aspirina, e úlceras, [404q](#)

Astrocitomas, [197q](#)

Astrócitos, [198](#), [199f](#)

Astrócitos fibrosos, [198](#), [199f](#)

Astrócitos protoplasmáticos, [198](#), [199f](#)

Aterosclerose, [265q](#), [275q](#)

Ativação das células B, [286](#)

das células linfóides, [291](#)

Ativadores do plasminogênio, [242](#)

Atividade secretora do intestino delgado, [389](#), [410](#)

Ativina ovariana, [474](#), [478](#), [479t](#)

ATP. *See* [Trifosfato de adenosina \(ATP\)](#) ATPase dineína, [94](#)

ATP-sintase, [39f](#), [40](#)

Atresia de ovogônias, [470](#)

Átrio alveolar, [363](#)
do coração, [273](#), [274f](#)

Atriopeptina, [275](#)

Auto-antígenos, [296](#)

Auto-enxertos, [156q](#)

Auto-epítomos, [297](#)

Autofagossomas, [37](#)

Auto-radiografia, [5-6](#), [7f](#), [8f](#)

Autossomas, [55](#)

Axolema, [195](#)

Axonema, [94](#), [95](#), [97f](#)
flagelar, [502f](#), [504](#)

Axônio(s), [195-197](#), [195f](#), [196f](#)
amielínico(s), [195](#), [196f](#), [202](#)
das células olfatórias, [354](#)
definição, [190](#), [192f](#)
do tipo Ib, [179](#)
dos nervos parassimpáticos, [216](#)
hipotalâmico(s), [311](#)
mielínico(s), [195](#), [195f](#), [196f](#), [201](#)
na junção neuromuscular, [173](#), [176f](#)

Axônios amielínicos, [191](#), [192f](#), [197](#)

Axoplasma, [195](#)

Azul de toluidina, [2](#)

Azures, [225](#)

B

Baço, [300-304](#), [301f](#), [302f](#)

estrutura do, [301-302](#), [301f](#), [302f](#)

histofisiologia do, [305-307](#), [305f](#)

polpa branca do, [301f-303f](#), [302](#), [303](#)

polpa vermelha do, [301f](#), [302](#), [303](#), [304f](#)

ruptura do, [307q](#)

suprimento vascular do, [301f](#), [302](#), [302f](#)

zona marginal do, [301f](#), [302f](#), [303](#), [303f](#)

Bainha bulbar do olho, [521f](#)

Bainha central dos cílios, [94](#)

Bainha de mielina, [195](#), [201f](#), [210](#)

Bainha epitelial radicular de Hertwig (Hers), [381](#)

Bainha fibrosa dos espermatozóides, [503](#)

Bainha linfóide periarterial (BLPA), [301f](#), [302](#), [303](#)

Bainha(s) epitelial(is) dos folículos pilosos, [346](#), [347](#), [348f](#)

BALT (tecido linfóide associado aos brônquios), [307](#)

Banda H, no tecido muscular estriado esquelético, [164](#), [165f](#), [167](#)

Bandas A no tecido muscular cardíaco, [182f](#)

no tecido muscular esquelético, [164](#), [165f](#), [166f](#), [167](#)

Bandas G, [59](#)

Bandas I no tecido muscular cardíaco, [182f](#)

no tecido muscular esquelético, [102](#), [165f](#)

Barbitúricos, tolerância aos, [439q](#)

Barorreceptores, [263](#)

Barras densas, [174](#)

Barras terminais, [96](#)

Barreira de filtração glomerular, [445](#), [460](#)

Barreira hematoaérea, [366f](#), [369](#)

Barreira hematoencefálica, [198](#), [219](#), [219q](#)

Barreira hematoliquórica, [220](#)

Barreira hematotímica, [297](#)

Barreira placentária, [489](#)

Base do crânio, [149](#)

Basófilo(s) características do(s), [232t](#)

estrutura do(s), [226f](#), [228f](#), [236](#)

formação do(s), [245t](#), [246f](#), [254](#)

funções do(s), [128](#), [236](#)

grânulos do(s), [232t](#), [236](#)

na hipófise, [314-315](#), [314f](#)

no choque anafilático, [236q](#)

origem do(s), [114f](#)

vs. mastócitos, [120](#)

Basófilo em bastão, [245t](#), [246f](#)

Bastonete, [245t](#), [246f](#), [253t](#)

Bastonete (neutrófilo em bastão), [245t](#), [246f](#), [253t](#)

Beta-oxidação, [38](#)

Bexiga, [443](#), [467-468](#), [467f](#)

Bicamada lipídica da membrana plasmática, [13](#)

Bifosfonatos, [157q](#)

Bigorna, [533](#), [533f](#), [541](#)

Bile armazenamento, concentração e liberação de, [442](#)

funções da, [419](#)

heme na, [306](#)

produção de, [430](#), [436](#), [437-438](#), [438f](#)

Bilirrubina, [306](#), [438](#), [438f](#)

Blastocele, [488f](#)

Blastocistos, [487](#), [488f](#)

Bócio, [322q](#)

Bolsa de Rathke, [310](#)

Bolus, [373](#)

Bomba de $\text{Na}^+\text{-K}^+$, [19](#), [203](#)

Bomba de sódio-potássio ($\text{Na}^+\text{-K}^+$), [19](#), [203](#)

Bombas de sódio nos túbulos proximais, [461](#)

Borda em escova do corpúsculo neural, [447f](#)

do intestino delgado, [405-406](#)

do túbulo proximal, [93](#)

Borda pregueada do osteoclasto, [144](#), [144f](#)

Borda vermelha do lábio, [374](#)

Botão olfatório, [354](#), [354f](#)

Botão terminal, [191](#), [205](#)

Botões em passagem, [205](#)

Botulismo, [176q](#)

Bradicinina(s) e permeabilidade capilar, [271](#)
 glândulas salivares e, [421](#)
 liberação pelos mastócitos, [120](#), [123t](#)
 na resposta inflamatória, [124](#)

Broncopulmonar, segmento, [361](#)

Brônquio(s), lobar(es), [361](#)
 primário(s) (extrapulmonar[es]), [352t](#), [362](#)
 secundários e terciários (intrapulmonares), [352t](#), [362](#)

Bronquíolos primários, [352t](#), [361f](#), [362-363](#)
 respiratórios, [352t](#), [363](#), [363f](#)
 terminais, [352t](#), [362-363](#)

Brônquios extrapulmonares, [352t](#), [360](#)

Brônquios intrapulmonares, [352t](#), [360](#)

Brônquios lobares, [360](#)

Brônquios secundários, [352t](#), [360](#)

Brônquios terciários, [352t](#), [360](#)

Broto perióstico, [150f](#), [150](#)

Bulbo olfatório, [356](#)

Bulbo piloso, [346](#)

Bulbos terminais, [191](#), [192f](#)
 de Krause, [341](#), [518f](#), [520](#)

Bursa de Fabricius, [255](#), [286](#)

- Cabeça do espermatozóide, [502f](#), [503](#)
- Cabeça hidrofílica das moléculas de fosfolipídios, [13](#)
- Cabeças polares na membrana plasmática, [13](#), [16f](#)
- Cadeia respiratória, [40](#)
- Cadeia transportadora de elétrons, [40](#)
- Cadeias leves da miosina, [169](#), [187](#)
 - das imunoglobulinas, [284](#), [284f](#)
- Cadeias pesadas da miosina, [169](#)
 - de imunoglobulinas, [284](#), [284f](#)
- Cadeias reguladoras da miosina, [187](#)
- Cadeias α no tropocolágeno, [76](#), [78t](#)
 - síntese de, [79f](#)
- Caderinas, [97](#), [100f](#), [100](#)
- Cãibra muscular, [323q](#)
- Cajal, células intersticiais de, [388](#)
- Calcificação do tecido ósseo, [154](#)
 - zona de, [154](#)
- Cálcio (Ca^{2+}) como segundo mensageiro, [20](#), [22](#), [310](#)
 - controle do, nos músculos, [184t](#)
 - manutenção dos níveis sanguíneos, [157](#), [323](#)
 - na sinalização, [22](#)
 - nas organelas do tecido muscular cardíaco, [183](#), [183q](#), [184t](#)
 - paratormônio e, [157](#), [323](#)
- Calcitonina funções da, [317](#), [318t](#)
 - hormônio da paratireóide e, [322](#)
 - na reabsorção óssea, [144](#)
 - nas células parafoliculares, [322](#)
 - regulação do cálcio sanguíneo, [157](#)
- Cálculo(s) de pigmentos, [442q](#)
 - na vesícula biliar, [442q](#)
 - pulpaes (dentículos), [377](#)
- Cálculos biliares, [442q](#)
- Cálculos de pigmentos, [442q](#)
- Cálculos pulpaes (dentículos), [377](#)

Caldesmona, [186](#)

Cálice(s) renal (is), [443](#), [445f](#), [465-466](#)

Calicreína, [421](#)

Calmodulina na sinalização, [22](#)
no tecido muscular liso, [187](#)
nos microvilos epiteliais, [93](#)

Calo externo, [156](#)
interno, [155](#), [155f](#)

Calvária, [146](#)

Camada aracnóide, [216f](#), [218](#)

Camada basal do endométrio, [483](#), [483f](#)

Camada coriocapilar, [512](#)

Camada de células ganglionares da retina, [527f](#), [530-531](#)

Camada de células limitantes das meninges, [218](#)

Camada de fibras do nervo óptico da retina, [527f](#), [531](#)

Camada de Henle, [346](#), [348f](#)

Camada de Huxley, [346](#), [348f](#)

Camada de Malpighi, [334f](#), [336](#)

Camada funcional do endométrio, [483](#), [483f](#)
necrose da, [485](#)

Camada granular do córtex cerebelar, [221](#)
do córtex cerebral, [220](#)

Camada molecular do córtex cerebelar, [220](#)
do córtex cerebral, [20](#)
Glândulas de, [344](#), [530](#)
Espaço de, [430](#)

Camada multiforme do córtex cerebral, [220](#)

Camada muscular da mucosa, do ânus, [401t](#), [416](#)
do esôfago, [390](#), [400t](#)
do estômago, [392f](#), [399](#), [400t](#)
do intestino delgado, [400t-401t](#), [407](#), [409f](#)
do intestino grosso, [401t](#)
do trato digestivo, [387](#), [400t-401t](#)

Camada nuclear externa, da retina, [527f](#), [529](#)
interna, da retina, [527f](#), [529](#)

Camada papilar da derme, [335t](#), [336f](#), [341](#)

Camada piramidal do córtex cerebral, [220](#)

Camada plexiforme externa da retina, [527f](#), [529](#)

Camada plexiforme interna da retina, [530](#)

Camada reticular da derme, [334f](#), [335t](#), [341](#)

Camada subendocárdica, [274](#)

Camada subendotelial dos vasos sanguíneos, [258](#), [258f](#)

Camada visceral da cápsula de Bowman, [444](#), [448](#), [449f](#), [450f](#), [451](#)
do pericárdio, [275](#)

Camadas celulares concêntricas, na túnica média, [258](#)

Camadas da parede do coração, [273-275](#), [274f-275f](#)

Câmara anterior do olho, [521f](#)

Câmara posterior do olho, [521f](#)

Câmara pulpar, [374](#)

Câmara vítrea, [525](#)

Canais ativados mecanicamente, [18](#)

Canais ativados por ligantes, [18](#)

Canais ativados por neurotransmissores, [18](#)

Canais ativados por nucleotídeos, [18](#)

Canais controlados por portão, [17-19](#). Veja também canais voltagemdependentes.

Canais controlados por proteína G, [18-19](#)

Canais de cálcio-sódio, [183](#)

Canais de demarcação, [255](#)

Canais de Hering, [434](#)

Canais de liberação de cálcio voltagemdependentes, [171](#)

Canais de potássio (K^+) voltagemdependentes, [203](#), [204](#)

Canais de sódio (Na^+), lentos, [183](#)
rápidos, [183](#)
voltagem-dependentes, [203](#), [204](#)

Canais de Volkmann, [146f](#), [148](#), [148f](#)

Canais dependentes de voltagem, [17](#)

Canais iônicos de cálcio voltagemdependentes, [201](#)

Canais não-controlados por portão, [19](#)

Canais semicirculares, [533f](#), [534](#), [534f](#)

Canais vazantes de potássio (K⁺), [19](#), [203](#), [203f](#)

Canais voltagem-dependentes de cisternas terminais, [164](#)

liberação de cálcio, [171](#)

mecanismo de ação, [17](#)

para íons cálcio, [206](#)

para potássio (K⁺), [204](#)

para sódio (Na⁺), [203](#), [204f](#)

Canal anal, [401t](#), [415-416](#)

Canal central da medula espinal, [216](#)

Canal central da microcirculação, [269](#), [270f](#)

Canal de Schlemm, [521f](#), [522](#)

Canal deferente, [495](#), [496f](#), [508t](#), [509](#)

Canal hialóide, [521f](#), [525](#)

Canal preferencial, [269](#), [270f](#)

Canal radicular, [374](#), [374f](#), [375f](#)

Canal(is) iônico(s), [17-19](#)

Canalículo(s) apical(is), [453](#)

biliar(es), [430](#), [431f](#), [435](#), [436](#)

das células parietais, [395](#), [396f](#)

do tecido ósseo, [142](#), [145](#)

lacrimal(is), [532](#)

nas glândulas sudoríparas écrinas, [344](#)

no cimento, [376](#)

pancreático(s), [424f](#)

Canalículos apicais, [452](#)

Canalículos biliares, [430](#), [431f](#), [435](#), [435f](#)

Canalículos de abertura superficial das plaquetas, [239f](#), [240](#), [242t](#)

Canalículos lacrimais, [532](#)

Câncer. Veja também tipo específico.

adenocarcinoma pleomórfico benigno, [424q](#)

adenocarcinoma, [104q](#)

adenoma da hipófise, [218q](#)

carcinoma cervical, [484q](#)

carcinoma gástrico, [404q](#)

de bexiga, [68q](#)

de mama, [493q](#)

dermatológico, [341q](#)

- meningioma, [218q](#)
- metástase de, para linfonodos, [277q](#), [300q](#)
- neurológico, [197q](#)
- pancreático, [426q](#)
- prostático, [512q](#)

Capa de hidratação, na matriz óssea, [139](#)

Capacitação dos espermatozóides, [481](#), [503](#), [508](#)

Capilares, [265-271](#), [266f](#), [268f](#)

- classificação dos, [266](#), [266f](#), [268-269](#), [268f](#)

- contínuos, [265](#), [266f](#), [268f](#), [268](#)

 - da barreira hematoencefálica, [219](#)

 - da pia-máter, [218](#)

 - do septo interalveolar, [365](#), [369](#)

 - do tecido muscular, [161](#)

 - do timo, [297](#)

 - dos pulmões, [371](#)

- definição, [257](#), [259](#)

- estrutura geral dos, [265-266](#), [266f-268f](#)

- histofisiologia dos, [269-271](#), [270f](#)

- intra-epiteliais no ducto coclear, [538](#)

- linfáticos, [276-277](#), [276f](#)

- regulação do fluxo sanguíneo nos, [269](#)

- renais, [445-446](#), [448f](#), [449f](#), [459](#), [459f](#), [461f](#)

- sinusoidais (descontínuos), [265](#), [268f](#), [269](#)

Capilares arteriais terminais do baço, [301f](#), [302](#)

Capilares descontínuos (sinusoidais), [265](#), [268f](#), [269](#)

Capilares fenestrados, [265](#), [268](#), [268f](#)

- glomerulares, [446](#), [448f](#), [449f](#)

Capilares glomerulares, [446](#), [448f](#), [449f](#), [459](#), [459f](#), [461f](#)

Cápsula articular, [159](#)

- da glândula prostática, [511](#), [511f](#)

- da tonsila palatina, [307](#)

- de Bowman, [444](#), [445f](#), [448](#), [449f](#), [450f](#), [451](#)

- de glândula, [111](#)

- de Glisson, [429](#)

- de Tenon, [522](#)

- do baço, [301](#), [301f](#), [302f](#)

- do corpúsculo de Pacini, [519f](#)

- do cristalino, [524](#)

- do linfonodo, [298](#), [298f](#)

- dos corpúsculos de Meissner, [519f](#), [520](#)

hepática (de Glisson), 429
renal, 443, 445f

Cápsula pericelular da matriz da cartilagem hialina, 136

Capuz acrossômico, 502f, 503

Carbamil-hemoglobina, 228

Carbamino-hemoglobina, 228

Carcinoma(s), 104q
 adenocarcinoma, 104q
 da próstata, 512q
 cervical, 484q
 de células basais, 341q
 de células escamosas, 341q
 ductal, 493q
 gástrico, 404q
 in situ, 484q
 invasivo, 484q
 lobular, 493q

Cárdiaca, região, 391, 399, 400t

Cardiodilatina, 275

Cardiolipina, 40

Cardionatrina, 275

Cáries, 375q

Cariocinese, 64, 501

Carioplasma, 11

Cariótipo, 58, 58f

Cartilagem, 133-138, 134f, 135t
 água na, 136
 articular, 158-159, 159f
 células da, 135f, 136
 disco epifisário de, 145
 elástica, 133, 134, 134f, 135t, 136-137, 137f
 estrutura da, 133, 134f
 fibrocartilagem, 133, 134f, 135t, 137-138, 138f
 formação de, no reparo ósseo, 156
 hialina, 135-136, 135t
 células da, 135-136, 135f
 como modelo para a formação óssea, 149, 150f, 150, 151t, 152f
 degeneração e regeneração da, 137q
 efeitos de hormônios e vitaminas na, 136, 137t

- histofisiologia da, [135](#), [137t](#)
- histogênese e crescimento da, [134](#), [135f](#)
- matriz da, [134f](#), [136](#)
- nas articulações, [158-159](#), [159f](#)
- tipos de, [133](#), [134f](#), [135t](#)
- matriz extracelular da, [133](#)
- zona de reserva, [152](#)

Caspases, [70](#)

Catalase, [38](#), [233](#)

Catarata, [524q](#)

Catecolaminas, [318t](#), [328](#), [329](#)

Catenina, [100](#)

Catodo, no microscópio eletrônico, [4f](#), [9](#)

Cauda do espermatozóide, [502f](#), [503](#)

Cauda hidrofóbica das moléculas de fosfolipídios, [13](#)

Caudas de ácidos graxos na membrana plasmática, [13](#), [16f](#)

Caudas dos ácidos graxos apolares na membrana plasmática, [13](#), [16f](#)

Cavéolas, [187](#)

Cavidade amniótica, [488f](#)

Cavidade articular, [159f](#)

Cavidade coriônica, [488f](#), [490f](#)

Cavidade medular, [138](#)

Cavidade nasal, [351](#), [352t](#), [353-356](#)

- distúrbios da, [353q](#), [356q](#)

- histofisiologia da, [355-356](#)

- mucosa da, [355](#), [356q](#)

- porção anterior (vestíbulo) da, [351](#), [353](#)

- região olfatória da, [352t](#), [353-355](#), [353f](#)

- região posterior da, [353](#)

Cavidade oral, [374-386](#)

- dentes na, [374-383](#), [374f](#), [375f](#)

- gengiva na, [374f](#), [375f](#), [382](#)

- lábios na, [373-374](#)

- língua na, [384-386](#), [383f](#)

- mucosa oral na, [373](#)

- palato na, [383-384](#)

Cavidade timpânica, [533-534](#), [533f](#)

Cavidades de absorção, do tecido ósseo, [155](#)

Cavidades dentárias, [375q](#)

Cavidades pleurais, [370](#)

Caxumba, [424q](#)

C-quinase, [22](#)

Ceco, [413](#)

Célula receptora olfatória, [354f](#), [356](#)

Célula sangüínea vermelha. *See* [Eritrócito\(s\)](#).

Célula(s) basal(is) da cavidade nasal, [353-354](#), [354f](#)

da traquéia, [358f](#), [359](#)

do ducto coclear, [538](#)

do epidídimo, [508](#)

dos corpúsculos gustativos, [384-385](#), [384f](#)

Célula(s). *See also* [Citoplasma](#); *See also* [células específicas](#).

definição, [11](#)

de Böttcher, [538f](#), [539](#)

de Claudius, [538f](#), [539](#)

de Hensen, [540](#)

síntese protéica e maquinaria de acondicionamento, [23-32](#)

características gerais da(s), [11](#), [12f](#), [13f](#)

Células absortivas de superfície do colo, [413](#), [414f](#)

do intestino delgado, [404-406](#), [405f](#), [407f](#), [408f](#)

Células acidófilas, na hipófise, [314](#), [314f](#), [315f](#)

Células acinares mamárias, [494f](#)

pancreáticas, [425](#), [424f](#), [425f](#)

Células alveolares, [366](#), [366f-367f](#)

Células alveolares pavimentosas, [366](#), [366f](#)

Células amácrinas da retina, [526f](#), [529](#)

Células apresentadoras de antígenos (APCs), [291](#), [291t](#)

células de Langerhans como, [338](#)

macrófagos como, [237](#), [282](#)

na ativação de células T citotóxicas, [291-292](#), [292f](#)

Células APUD. *See* [Células do sistema neuroendócrino difuso \(SNED\)](#).

Células argentafins e argirofílicas. *See* [Células do sistema neuroendócrino difuso \(SNED\)](#).

Células armazenadoras de lipídeos no fígado, [421-432](#)

Células ativadas na resposta imune, [282](#)

Células brancas do sangue. *See* [Leucócito\(s\)](#).

Células caliciformes, [13f](#)

das glândulas, [107](#), [107f](#), [108f](#)

do colo, [413](#), [414f](#), [415f](#)

do epitélio respiratório, [358](#), [358f](#)

do intestino delgado, [406-407](#), [405f](#), [407f](#)

Células capsulares, [215](#)

Células centroacinares, [424](#), [424f](#), [425](#), [425f](#)

Células ceratinizadas, [337](#)

Células ciliadas, [524](#)

da laringe, [357](#)

da traquéia, [359](#), [359f](#)

do endométrio, [482](#)

dos ductos eferentes, [507](#)

dos olidutos, [481](#), [482f](#)

dos seios paranasais, [356](#)

olfatórias, [353f](#), [353-354](#), [354f](#)

Células claras da vesícula biliar, [441](#), [442f](#)

das glândulas sudoríparas écrinas, [343](#), [345f](#)

parafoliculares da tireóide, [156-157](#), [319](#), [319f](#), [322](#)

do sáculo e do utrículo, [534](#)

dos botões gustativos, [385-386](#)

Células com micropregas (M), [307](#), [410](#), [411f](#), [412f](#)

Células condrogênicas, [134](#), [135](#), [137q](#)

Células cromafins, [328-329](#), [328f](#), [329f](#)

Células cúbicas dos ductos hepáticos, [434](#)

Células da bainha (glomo), [264](#)

Células da insuficiência cardíaca, [368q](#)

Células da memória funções das, [283](#)

dos linfócitos B, [238](#), [287](#), [291](#), [299](#)

dos linfócitos T, [238](#), [288](#)

Células das cristas neurais, [189](#), [190f](#)

Células de Böttcher, [538f](#), [539](#)

Células de clara, [362](#), [362f](#)

Células de Claudius, [538f](#), [539](#)

Células de Hensen, [540](#)

Células de Ito, [433](#)

Células de Kupffer, [125](#), [125f](#), [432f](#), [433](#), [433f](#), [440](#)

Células de Langerhans da epiderme, [334f](#), [338](#)

da vagina, [491](#)

do esôfago, [390](#)

função de macrófago, [125](#)

Células de Leydig, [495](#), [504](#)

Células de Martinotti, [220](#)

Células de Merkel, [334f](#), [338](#), [339f](#), [519](#)

Células de Müller da retina, [527f](#), [529](#)

Células de Paneth, [407](#), [410f](#)

Células de poeira, [125](#), [365f](#), [368](#), [368q](#), [368f](#), [369](#)

Células de Purkinje, [12f](#), [220](#), [221](#), [221f](#)

Células de Schwann, [201](#), [201f](#), [202f](#)

na fibra nervosa amielínica, [196f](#), [202](#)

na fibra nervosa mielínica, [173](#), [196f](#), [202](#), [203f](#)

na junção neuromuscular, [173](#), [176f](#)

na reação anterógrada, [222-223](#)

na reação retrógrada, [223](#)

no endoneuro, [209f](#), [210](#)

oligodendróцитos vs., [201](#), [202](#)

Células de Sertoli, [497-499](#), [498f](#)

Células de sustentação do epitélio olfatório, [354](#), [354f](#)

Células de sustentação do sáculo e utrículo, [535](#), [537f](#)

dos ductos semicirculares, [536](#), [537f](#)

Células decíduais, [489](#)

Células dendríticas epidérmicas, [338](#)

foliculares, [300](#)

interdigitantes, [303](#)

Células diplóides, células, [58](#), [68](#)

Células do estroma da próstata, [511](#)

endometrial, [487](#)

ovarianas, [469](#), [474](#)

Células do revestimento ósseo, [142](#)

Células do revestimento sinusoidal, [432](#), [433f](#)

Células do revestimento superficial do estômago, [393](#), [392f-394f](#)

Células do sangue

Branças. *See* [Leucócito](#).

formação. *See* [Hemopoiese](#).

Vermelhas. *See* [Eritrócitos](#).

Células ductais, [109f](#)

Células efetoras, [238](#), [283](#), [288-289](#)

Células em cesta da glândula salivar, [420](#), [420f](#)

Células em escova da vesícula biliar, [441](#), [441f](#)
do epitélio respiratório, [358f](#), [359](#)

Células em raquete da bexiga, [467](#)

Células endócrinas, [309](#)

Células endoteliais, [114f](#)

das artérias, [260](#)

dos capilares, [267](#), [267f](#)

Células enteroendócrinas do intestino delgado, [398t](#), [407](#), [410](#)
do estômago, [392f](#), [396-397](#), [398t](#), [399f](#)

Células endimárias, [200](#), [216-217](#)

Células epitelióides, [125](#)

Células escuras, das glândulas sudoríparas écrinas, [343](#), [345f](#)
do sáculo e do utrículo, [535](#)
dos botões gustativos, [385-386](#)

Células espirais, [538f](#)

Células estranhas, [238](#)

Células estreladas, do córtex cerebral, [220](#)
do fígado, [432](#), [440](#)

Células F, [427t](#)

Células falângicas do órgão de Corti, [538f](#), [539](#), [540](#)

Células folículo-estreladas, [316](#)

Células G, [426](#), [427t](#), [428](#)

Células ganglionares da glândula supra-renal, [328](#)

Células gigantes de corpo estranho, [126](#), [237](#)

Células glômicas, [264](#)

Células granulosas do córtex cerebral, [220](#)

Células granulosas, [471f](#), [472](#), [473t](#), [475t](#)

Células granuloso-luteínicas, [471f](#), [476-477](#), [477f](#)

Células haplóides, [58](#), [68](#), [70](#)
na espermatogênese, [499](#)

Células hemopoiéticas, [244-246](#), [245t](#), [246f](#), [247t](#)
ilhas de, [243](#)

Células hilares do ovário, [477](#)

Células hipotalâmicas neurosecretoras, [311f](#), [312f](#)

Células horizontais na retina, [526f](#), [529](#)
no córtex cerebral, [220](#)

Células intercaladas, das glândulas salivares, [420](#), [420f](#)
dos neurônios, [217](#)
dos túbulos coletores corticais, [456](#)
Células interdentárias, [539](#)

Células intermediárias da paratireóide, [323](#)
do ducto coclear, [538](#)
dos botões gustativos, [385-386](#)

Células interplexiformes na retina, [529](#)

Células intersticiais da glândula pineal, [330](#)
de Cajal, [388](#)
de Leydig, [495](#), [504](#), [506f](#)
do interstício renal, [458](#)
do ovário, [469](#), [477](#)

Células justaglomerulares (JG), [447f](#), [456](#), [456f](#), [465t](#)

Células killer, [238](#)

Células limitantes do órgão de Corti, [540](#)

Células linfóides, [284](#), [287-290](#)
células natural killer como, [290](#)
como células apresentadoras de antígeno, [290-291](#), [291t](#)
interação entre, [290-294](#)
linfócitos B como, [284](#), [286](#)
linfócitos T como, [286-289](#), [287t](#)
moléculas do complexo principal de histocompatibilidade como, [290](#)

Células M (com micropregas), [307](#), [406](#), [410](#), [411f](#), [412f](#)

Células marginais do ducto coclear, [538](#)

Células mesangiais, [445](#), [448f](#), [449f](#)
extraglomerulares, [445](#), [456](#)
intraglomerulares, [445](#), [448f](#), [449f](#), [451](#), [456](#)

Células mesenquimais na cartilagem, [134](#), [135](#)
no tecido conjuntivo embrionário, [128](#)

na ossificação intramembranosa, [148](#), [149f](#)
origem das, [114f](#)

Células mesoteliais, [114f](#)

Células mioepiteliais características das, [110f](#), [111](#), [188](#)
das glândulas salivares, [420](#), [420f](#)
das glândulas sudoríparas écrinas, [343](#), [345f](#)

Células mióides, [497](#)

Células mucóides das glândulas sudoríparas écrinas, [343](#), [345f](#)

Células mucosas das glândulas salivares, [109f](#), [420](#), [420f](#), [423f](#)
do esôfago, [390](#)

Células mucosas de pequenos grânulos, [358f](#), [360](#)

Células mucosas do colo, [394](#), [395f](#)

Células musculares atriais, [179](#), [181f](#)

Células musculares lisas na derme, [341-342](#)

Células natural killer (NK), [238](#), [279](#), [281](#)

Células neuroepiteliais do órgão de Corti, [538f](#), [540](#)
do sáculo e utrículo, [535](#), [536f](#)
dos ductos semicirculares, [536](#), [537f](#)

Células nulas, [238](#)

Células olfatórias, [354](#), [354f](#), [355f](#)

Células osteoprogenitoras, [139](#), [139f](#), [140](#), [148](#), [154](#)

Células ovais nos ductos hepáticos, [434](#)

Células oxifílicas da paratireóide, [323](#)

Células oxínticas (parietais), [392f](#), [393f](#), [395-396](#), [396f](#)

Células parafoliculares da tireóide, [157](#), [319](#), [319f](#), [322](#)

Células parietais, [392f](#), [393f](#), [395-396](#), [396f](#), [403](#)

Células peg do oliduto, [481](#), [482f](#)

Células pilares, [538f](#)

Células pilosas do órgão de Corti, [538f](#), [540](#)
do sáculo e do utrículo, [535](#), [536f](#)
dos ductos semicirculares, [536](#), [537f](#)

Células piramidais do córtex cerebral, [220](#)

Células precursoras, [245](#), [245t](#), [246f](#)

Células precursoras epitelióides, [132](#)

Células precursoras fusiformes, [132](#)

Células principais da paratireóide, [323](#)
do estômago, [392f](#), [393f](#), [396](#), [397f](#)
da tireóide, [319](#), [319f](#), [320-322](#), [320f](#)
do epidídimo, [508](#)
dos túbulos coletores corticais, [456](#)

Células produtoras de polipeptídeo pancreático (PP), [426](#), [427t](#), [428](#)

Células progenitoras unipotenciais, [245](#), [245t](#), [252](#)

Células progenitoras, [245](#), [245t](#)

Células regenerativas do colo, [413](#), [414f](#)
do estômago, [392f](#), [395](#)
do intestino delgado, [405f](#), [407](#)

Células residentes, do, tecido conjuntivo, [116-126](#)

Células reticulares adventícias da medula óssea, [242f](#), [243](#)
epiteliais, [295](#)
estreladas do baço, [303](#)

Células reticulares estreladas dos linfonodos, [298](#)
do baço, [303](#)

Células satélites, [164](#), [188](#), [215](#), [215f](#)

Células septais, [367-368](#), [367f](#)

Células serosas das glândulas salivares, [109f](#), [419](#), [420f](#)
do epitélio respiratório, [359](#)
do esôfago, [390](#)

Células simpáticas da glândula suprarenal, [328](#)

Células sinalizadoras nas glândulas, [106](#)
no citoplasma, [20](#)

Células T de memória, [238](#), [288](#)

Células T centrais de memória (TCMs), [288](#)

Células T de memória efetoras (TEMs), [288](#)

Células T efetoras, [283](#), [288-289](#)

Células T helper funções das, [238](#), [289](#)
na morte de bactérias por macrófagos, [293f](#), [294](#)
na morte de células transformadas por vírus, [292f](#), [293](#)
na resposta imunológica de base humoral, [291-292](#), [292f](#)
tipos de, [289](#)

Células T killer, [238](#), [290](#)

Células T reg induzíveis, [290](#)

Células T reg naturais, [289](#)

Células T reguladoras, [238](#), [289](#)

Células teco-luteínicas, [471f](#), [476](#)

Células T_H0, [288](#)

Células T_H1, [288](#), [291-294](#), [292f](#), [293f](#)

Células T_H2, [289](#), [291-292](#), [292f](#)

Células T_H3, [289](#)

Células trabeculares aracnóides, [218](#)

Células transformadas por vírus, [238](#)
morte mediada por células T auxiliares, [291-292](#), [292f](#)

Células transitórias do tecido conjuntivo, [126-127](#), [126f](#), [127f](#)

Células virgens, [283](#), [288](#)

Células zimogênicas, [392f](#), [393f](#), [396](#), [397f](#)

Células α , [426](#), [427](#), [427t](#)

Células β , [426](#), [427t](#), [428q](#), [429t](#)

Células δ (delta), [426](#), [427](#), [427t](#)

Células-alvo no citoplasma, [20](#)
de glândulas, [106](#)
dos hormônios, [309](#)

Células-enfermeiras (nurse cells), [253](#)

Células-filhas, [63](#), [64](#), [67](#)

Células-tronco, [245](#), [245t](#), [248q](#)
células nulas como, [238](#)
do colo, [413](#), [414f](#)
do estômago, [392f](#), [393](#), [395](#)
do intestino delgado, [405f](#), [407](#)

Células-tronco hemopoiéticas, [244](#), [245t](#), [248q](#)

Células-tronco multipotenciais hemopoiéticas, [244](#)

Células-tronco pluripotenciais hemopoiéticas (PHSCs), [244](#), [245](#), [245t](#), [248q](#)

Célula-tronco hematopoiética, [114f](#)

Cimento, [374f](#), [375f](#), [376](#), [376f](#), [381](#)

Cimento acelular, [376](#)

Cimento celular, [376](#)

Cementoblastos, [376](#), [381](#)

Cementócitos, [376](#)

Centríolos do citoesqueleto, [14f](#), [44f](#), [49](#)
do neurônio, [191](#)
na fase G₁, [63](#)
na mitose, [65](#)

Centro organizador de microtúbulos (MTOC), [30](#), [47](#), [65](#)

Centro vasomotor no cérebro, [264](#)

Centroblastos, do nódulo linfóide, [299](#)

Centrócitos, [299](#)

Centrômero, [65](#)

Centros de condrição, [134](#)

Centros germinativos dos nódulos linfóides, [299](#), [299f](#)

Centrossoma, [29](#), [47](#), [51](#), [64](#)

Ceratinócitos, [334-337](#)

Cerúmen, [532](#)

Cesta de clatrina, [31](#)

Cesta nuclear, [53](#), [56f](#)

Cetose, [439q](#)

Charcot-Böttcher, cristais de, [43](#), [498](#)

Choque anafilático, [124q](#), [236q](#)

Cicatriz glial, [223](#)

Cicatrização de feridas, [76q](#)

Ciclina(s), [64](#)

Ciclo celular, [63-70](#), [63f](#)
anáfase meiótica, [69f](#), [70](#)
mitótica, [65f](#), [66-67](#), [66f](#)
câncer, quimioterapia e, [68q](#)
citocinese no, [64](#), [67-68](#), [67f](#), [70](#)
definição, [63](#)
fase G₀ (estável), [63](#)
fase G₁ (de intervalo), [63-64](#), [63f](#)
fase G₂, [63f](#), [64](#)
fase S (de síntese), do, [63f](#), [64](#)

- intérfase no, [63f](#), [63-64](#), [66f](#)
- meiose no, [68-70](#), [68f](#), [70q](#)
- metáfase do meiótica, [68f](#), [69](#)
 - mitótica, [65-66](#), [66f](#)
- mitose no, [64](#), [65f-66f](#)
- prófase no, [65f](#), [66-67](#), [66f](#)
 - meiótica, [68f](#), [69](#)
 - mitótica, [64-65](#), [66f](#)
- prometáfase do, [65f](#), [65](#), [66f](#)
- telófase do meiótica, [68f](#), [69](#)
 - mitótica, [66f](#), [67-69](#), [67f](#)

Ciclo de Krebs, [40](#)

Ciclo do ácido tricarboxílico, [40](#)

Ciclo menstrual, [484-486](#), [485f](#), [487f](#)

Cílios (pálpebras), [531](#)

Cílios do epitélio, [94-95](#), [97f](#), [98f](#)

Cílios olfatórios, [353f](#), [354](#)

Cinesina como proteína motora dos microtúbulos, [48-49](#)

- e vesículas, [30](#), [32](#)
- no transporte axonal, [196](#)

Cinetócoro, [65](#)

Circuito pulmonar, [257](#)

Circuito sistêmico, [257](#)

Circulação. *See* [Sistema cardiovascular](#); *See also* [Sistema vascular linfático](#); *See also* [Suprimento vascular](#).

Circulação fechada, teoria da, no baço, [302](#), [302f](#)

Cirrose, [436q](#)

Cis-retinal, [528](#)

Cisterna(s) do aparelho de Golgi, [28](#)

- do retículo sarcoplasmático, [164](#), [166f](#), [171](#)
- hipolemal(is), [191](#)
- perinuclear(es), [51](#), [54f](#)

Cisterna do quilo, [277](#)

Cisternas do retículo endoplasmático, [23](#)

Cistos de Rathke, [316](#)

Citoqueratina, [336](#)

Citocinas como moléculas de sinalização, 106, 282
e mudança de classes (isotipos) de imunoglobulinas, 285t, 286
liberação pelas células T, 238, 286
liberação pelos mastócitos, 119
liberação por células apresentadoras de antígenos, 290-291, 291t
tipos de, 280

Citocinese, 64, 67-68, 67f, 70
modificada, 501

Citoesqueleto, 43-49
definição, 11-42
do eritrócito, 229, 230q, 230f
do neurônio, 194
filamentos delgados do, 14f, 43-46, 44f-45f, 45t
filamentos intermediários do, 44f, 46, 46q, 47t
microtúbulos do, 14f, 46-48, 48q, 48f
proteínas associadas a microtúbulos, 48-49, 48f

Citomorfose de ceratinócitos, 334

Citoplasma, 11-49, 14f, 15f
lamelas anulares no, 41
centríolos no, 14f, 44f, 49
definição, 11
endocitose, endossomas e lisossomas, 32-37
retículo endoplasmático no, 23, 24f
aparelho de Golgi no, 27-32, 28f-30f
mitocôndrias no, 39-40, 39f
dos neurônios, 191
organelas no, 11-41, 14f, 15f
peroxissomas no, 38f, 39
polirribossomas no, 25
proteassomas no, 39
síntese de proteínas e maquinaria de acondicionamento, 23-32
ribossomas, 22
inclusões no, 11, 42, 42q, 42t, 43f
citoesqueleto no, 11, 43-49
membrana plasmática ao redor, 11-22

Citossol definição, 11
síntese de proteínas no, 25-26, 26f

Citotoxicidade celular dependente de anticorpos, 281, 285t

Citotrofoblastos, 487

Clareamento, nos fotorreceptores, 528

Clatrina, 29

Claudinas, [97](#)

Clitóris, [491](#)

Clone(s), [238](#), [283](#), [284](#)

Cloreto, na produção de HCl, [403](#)

Clostridium difficile, [414q](#)

Coagulação sangüínea, distúrbios da, [243q](#)

Coagulação, [225](#), [240-242](#), [241f](#)

Coagulação, distúrbios da, [243q](#)

Coagulação, fatores da, [241](#)

Coágulo sangüíneo, [240-242](#), [241f](#)

Coana, [351](#)

Coatomer I (COPI), [29](#), [30f](#), [31](#)

Coatomer II (COPII), [29](#), [30f](#), [31](#)

Cóclea, [533f](#), [534](#), [535f](#), [538f](#)
funções da, [541-542](#), [540f](#)

Códon(s), [24](#), [59](#)
de iniciação, [24](#), [59](#), [60](#)
de terminação, [25](#), [59](#)

Colagenase, [144](#)

Colágeno, liberação de, pelos capilares, [271](#)

Colangíolos, [434](#)

Colar ósseo subperiosteal, [150f](#), [150](#), [151t](#)

Colchicina, [48q](#), [58](#), [68q](#)

Colecistoquinina, [398t](#), [425](#), [442](#)

Colelitíase, [442q](#)

Cólera pancreática, [428q](#)

Cólera, toxina do, [411](#)

Colesterol síntese de corticosteróides a partir de, [324](#), [325](#)
nível de, e doença cardíaca, [265q](#)
na membrana plasmática, [13](#), [16f](#)

Colesterol, cálculos de, [442q](#)

Colesteroldesmolase, [504](#)

Colículo seminal, [510](#)

Colite pseudomembranosa, [414q](#)

Colo, [374-375](#), [375f](#)
do dente, [470f](#), [484](#)
uterino, [470f](#), [484](#)

Colo, [401t](#), [413](#), [414q](#), [414f](#), [415](#), [415f](#), [416f](#)

Colo do espermatozóide, [502f](#), [504](#)

Colóide, na tireóide, [319](#), [319f](#)

Coloração, [2](#), [3t](#)

Coloração com prata, [3t](#)

Coloração de Weigert para fibras elásticas, [3t](#)

Coloração de Wright, [3t](#)

Coloração metacromática, [2](#)

Colostro, [492](#), [494](#)

Colunas anais, [416](#)

Colunas corticais (de Bertin), [443](#)

Colunas de Bertin, [443](#)

Colunas retais de Morgagni, [416](#)

Coma hepático, [439](#)

Compartimento adluminal dos túbulos seminíferos, [498](#), [498f](#)

Compartimento basal dos túbulos seminíferos, [498](#), [498f](#)

Compartimento endossômico, [33](#), [326](#)

Compartimento hemopoiético, [242](#)

Compartimento intermediário do aparelho de Golgi, [28](#), [28f](#), [30f](#)

Compartimento intermediário entre o retículo endoplasmático e o aparelho de Golgi (ERGIC), [28](#), [28f](#), [30f](#)

Compartimento subosteoclástico, [143](#)

Compartimento vascular da medula óssea, [242](#)

Complexo calmodulina-cálcio, [187](#)

Complexo cartilagem calcificada/tecido ósseo calcificado, [150f](#), [151t](#), [153f](#), [153](#)

Complexo célula T-receptor, [287](#), [287t](#)

Complexo citocromo b-c₁, [40](#)

Complexo citocromooxidase, [40](#)

Complexo da nicotinamida-adeninadinucleotídeo (NADH) desidrogenase, [40](#)

Complexo de ataque à membrana, [279](#), [284q](#)

Complexo de sinalização de finalização, [26f](#)

Complexo do poro nuclear, [52-54](#), [56f](#)

Complexo epítipo-molécula do MHC, [292f](#), [293](#), [293f](#)

Complexo hormônio-receptor, [309](#), [310](#)

Complexo imunoglobulina E (IgE)-receptor, [122](#), [122f](#)

Complexo NADH-desidrogenase, [40](#)

Complexo neurorreticular, [263f](#)

Complexo sinaptonêmico, [69](#)

Complexos anelares de γ -tubulina, [46](#), [49](#)

Complexos célula de Merkel-axônio, [338](#)

Complexos juncionais, [96-101](#), [99f](#)

Complexos tubulovesiculares, [28](#)

Componente aferente do sistema nervoso periférico, [189](#), [208](#)

Componente motor do sistema nervoso autônomo, [211](#)

do sistema nervoso periférico, [189](#), [211](#)

do sistema nervoso somático, [211](#), [212f](#)

Componente motor visceral, [212](#)

Componente regulador da A-quinase, [22](#)

Componente secretor das imunoglobulinas, [285t](#), [410](#)

Componente sensitivo do sistema nervoso periférico, [189](#), [210](#)

do trato digestivo, [389](#)

Componentes acidófilos, [2](#)

Componentes basofílicos, [2](#)

Componentes eferentes do sistema nervoso autônomo, [211-212](#)

do sistema nervoso periférico, [189](#), [211](#)

do sistema nervoso somático, [211](#)

Componentes mineralizados dos dentes, [374-376](#)

Conchas nasais, [351](#)

Concreções prostáticas, [511](#)

Condroblastos, [114f](#), [134](#), [135](#), [135f](#)

Condrócitos da cartilagem elástica, [137](#), [137f](#)

- da cartilagem hialina, 134f, 135-136, 135f
- da fibrocartilagem, 137-138, 138f
- definição, 133
- na ossificação endocondral, 149-150, 151t, 152
- nas zonas do disco epifisário, 152
- no crescimento ósseo, 152
- origem dos, 114f

Condronectina, 75, 115, 136

Condução do impulso nervoso, 202-210, 203f, 204f

- contínua, 211
- saltatória, 211

Cone de implantação do axônio, 191, 193f, 194

Conexinas, 103

- mutações nos genes das, 104q

Conexons, 99f, 103, 103f

Conjuntiva, 521, 521f, 531

Conjuntiva bulbar, 531

Conjuntiva palpebral, 531

Conjuntivite, 531q

Contatos focais, 46

Contração muscular do intestino delgado, 411

- do tecido muscular cardíaco, 179, 184t
- do tecido muscular esquelético, 164-166, 171-173, 172f
 - fonte de energia para, 172-173
- do tecido muscular liso, 184t, 185-187, 187f
- uterina, 483

Contração(ões), do intestino delgado, 411

- do músculo cardíaco, 179, 184t
- do músculo esquelético, 165, 171-173, 172f, 184t
- do músculo liso, 184t, 185-187, 187f
- do útero, 483

Contrações de mistura do intestino delgado, 411

Contrações propulsivas do intestino delgado, 411

Coração, 257, 273-275, 274f-275f. *See also* Cardíaco; entradas para cárdio

Cordão espermático, 406

Cordões (ilhotas) hemopoiéticos, 243

Cordões esplênicos, 303, 304f

Cordões esplênicos (de Billroth), [301f](#), [302f](#)

Coréia de Huntington, [209q](#)

Córion, [487](#), [490f](#)

Córion frondoso, [489](#), [490f](#)

Córion liso, [488](#)

Córion, Veja Derme Córnea, [521f](#), [522](#), [531](#)

Cornos dorsais, [217](#)

Cornos ventrais, [217](#)

Coroa do baço, [301f](#)
dos nódulos linfóides, [298-299](#)

Coróide ocular, [521f](#), [523](#)

Coroa dos dentes, [374](#), [374f](#), [375f](#)

Coroa radiada, [471f](#), [474](#), [489](#)

Corpo albicans, [471f](#), [477](#)

Corpo carotídeo, [264](#)

Corpo cavernoso, [513f](#), [513](#)

Corpo cavernoso da uretra, [513](#)

Corpo celular do neurônio, [190](#), [190f](#), [191-194](#), [191f](#)
parassimpático, [215](#)
somático, [211](#)

Corpo ciliar, [521f](#), [523](#)

Corpo esponjoso, [513f](#), [513](#)

Corpo hemorrágico, [476](#)

Corpo lúteo, [471f](#), [476-477](#), [476f](#), [480](#)
da gestação, [476-477](#), [480](#)
da menstruação, [476](#), [480](#)
degeneração do, [476-477](#)

Corpo mediano, [67f](#)

Corpo vítreo, [521f](#), [525](#), [525q](#)

Corpos amiláceos, [511](#)

Corpos aórticos, [264](#)

Corpos arenosos, [331](#)

Corpos cetônicos, [438](#)

- Corpos compostos, [367](#)
- Corpos de Herring, [317](#), [317f](#)
- Corpos de Weibel-Palade, [260](#)
- Corpos densos no tecido muscular liso, [185](#), [197](#), [186ff](#)
 - Corpos eréteis da cavidade nasal, [356q](#)
- Corpos eréteis, [491](#)
- Corpos lamelares dos pneumócitos, [367](#)
- Corpos multivesiculares, [34f](#), [35](#)
- Corpos residuais, [36](#), [43](#)
- Corpúsculo basal do cílio, [96](#), [97f](#)
- Corpúsculo de Barr, [57](#), [231](#)
- Corpúsculo de Hassall, [296](#), [296f](#)
- Corpúsculo polar primeiro, [475](#)
 - segundo, [487](#)
- Corpúsculos (botões) gustativos, [373](#), [384](#), [385-386](#), [384f](#), [385f](#)
- Corpúsculos de Meissner, [334f](#), [340](#), [518f](#), [519](#), [519f](#)
- Corpúsculos de Nissl, [13f](#), [191](#)
- Corpúsculos de Pacini, [342](#), [518f](#), [519f](#), [520](#)
- Corpúsculos de Ruffini, [342](#), [518f](#), [520](#)
- Corpúsculos neuroepiteliais pulmonares, [359](#)
- Corpúsculos renais, [443](#), [444-445](#), [447f](#), [465t](#)
 - filtração nos, [461](#)
- Corpúsculos tímicos, [296](#), [296f](#)
- Corte longitudinal, [4f](#)
- Corte oblíquo, [4f](#)
- Córtex cerebelar, [220-221](#), [221f](#)
 - cerebral, [220](#)
 - da haste do pêlo, [347](#), [348f](#)
 - das glândulas supra-renais, [318t](#), [324-326](#), [325f](#), [327](#), [327f](#)
 - do nódulo linfóide, [298](#)
 - do ovário, [469-477](#), [471f](#), [472f](#)
 - dos linfonodos, [205-206](#), [206f](#), [299f](#)
 - renal, [443](#), [445f-446f](#), [447f](#)
 - substância cinzenta no, [216](#)
 - tímico, [295](#), [295f](#), [296f](#)

Corticais, túbulos coletores, [452f](#), [456](#)

Corticosteróides, [318t](#), [324](#)
efeitos no timo, [297](#)

Corticosterona, [318t](#), [324](#), [327](#)

Corticotrofos, [314](#), [327](#)

Cortisol, [318t](#), [324](#), [327](#)
efeito sobre a cartilagem, [137t](#)

Cortisona, efeito sobre a cartilagem, [137t](#)

Co-tradução, [25](#)

Crescimento aposicional, da cartilagem hialina, [134](#)
do tecido ósseo, [154](#)

Crescimento intersticial da cartilagem hialina, [134](#)

Cretinismo, [322q](#)

Criptas do colo, [413](#), [414f-416f](#)
das tonsilas palatinas, [307](#)
do intestino delgado, [404](#), [405f](#), [406f](#), [410f](#)
do reto e canal anal, [415](#), [416](#)

Crise peristáltica, [411q](#)

Crista interpapilar, [342](#)

Crista neural na odontogênese, [377f](#)

Cristais de hidroxiapatita, na dentina, [376](#)
no cimento, [376-377](#)
no esmalte, [375](#)
no tecido ósseo, [139](#), [154](#)

Cristal(is), de Charcot-Böttcher, [43](#), [498](#)
de Reinke, [43](#), [504](#)
no citoplasma, [43](#), [43f](#)

Cristalinas, do cristalino, [524](#)

Cristalino do olho, [521f](#), [524](#), [525f](#)
ligamentos suspensores do, [521f](#), [523](#)

Cristas ampulares, [535f](#), [536](#), [537f](#)

Cristas epidérmicas, [333](#), [336f](#)

Cristas mitocondriais, [39f](#), [40](#)

Cromátides, [69](#)
irmãs, [64](#), [65f](#), [65-66](#)

Cromatina, [54](#), [57-63](#), [57f](#)
 acondicionamento/compactação da, [54](#), [57f](#)
 associada ao nucléolo, [62](#)
 definição, [51](#)
 sexual, [57-58](#)

Cromatólise, [223](#)

Cromófilas, [314](#), [314f](#)

Cromófobas, [314f](#), [315](#)

Cromograninas, [329](#)

Cromossomas, [54](#), [57-62](#), [58f](#)
 anomalias dos, [58q](#), [70q](#), [501q](#)

Cromossomas sexuais, [57](#), [231](#)

Cromossoma X, [57](#), [58](#), [58f](#)

Cromossoma Y, [57](#), [58f](#)

Crossing-over dos cromossomas, [500](#)

Cúmulo oóforo, [471f](#), [475t](#)

Cúpula dos ductos semicirculares, [536](#)

Cutícula, da unha, [349f](#), [350](#)
 do esmalte, [375](#)
 do pêlo, [346](#), [347](#), [348f](#)

D

D-aminoácido-oxidase, 37

Decídua, 487-488, 490f

Decídua basal, 488, 490f

Decídua capsular, 488, 490f

Decídua parietal, 488

Defensinas, 280, 407

Deficiência de fosforilase muscular, 42t

Deficiência de vitamina A efeitos na cartilagem, 137t
efeitos no tecido ósseo, 158, 158t

Deficiência de vitamina C efeitos na cartilagem, 137t
efeitos no tecido conjuntivo, 81q
efeitos no tecido ósseo, 158, 158q, 158t

Deficiência de vitamina D efeitos na cartilagem, 137t
efeitos no tecido ósseo, 158, 158q, 158t

Deficiência de vitamina K, 243q

Deficiência na adesão de leucócitos, 85q

Degeneração ortógrada, 223

Degeneração transneuronal, 223

Degeneração walleriana, 223

Deleção clonal, 283

Dendritos, 190, 192f, 193f, 194, 194f

Densidade pós-sináptica, 205f

Dente. *See* [Dentes](#).

Dentes, 374-382, 374f, 375f
 acessórios (molares), 374, 379
 alvéolo dos, 374, 374f, 375f, 382
 canal radicular dos, 374, 374f, 375f
 cimento dos, 374f, 375f, 376, 376f, 381
 colo dos, 374, 375f
 componentes mineralizados dos, 374-376
 coroa do, 374, 374f, 375f
 decíduos (de leite), 374, 379
 dentina do, 374f, 376, 375f, 376f
 desenvolvimento dos, 377-380, 378f

- distúrbios dos, 375f, 376f, 377q
- esmalte do, 374f, 375, 375f, 380
- gingiva, 374, 274f, 382-383
- ligamento periodontal dos, 374, 374f, 375f, 377, 377f, 381f, 382
- periodonto associado aos, 382
- polpa dos, 375f, 377, 377f, 378q
- raiz dos, 374, 374f, 375f, 381
- sucedâneos, 374, 379

Dentículos, 377

Dentina, 374f, 375f, 376, 376q, 376f

Dentina reacional, 376

Dermatan sulfato, 72, 73t, 341

Dermatóglifos, 333, 342

Derme, 340

- interface com a epiderme, 336f, 342
- camada papilar da, 335t, 336f, 340
- camada reticular da, 334f, 335t, 341
- estrutura da, 333, 334f, 335t, 341

Descamação, 338

Desenvolvimento placentário, 487-489

Desenvolvimento sexual fenotípico, 470

Desgranulação, dos eosinófilos, 234

- dos mastócitos, 123

Desidratação na preparação dos tecidos, 2

Desidroepiandrosterona, 318t, 327, 328

Desmielinização, 204q

Desmielinização devido à radioterapia, 204q

Desmina nos capilares, 266

- no citoesqueleto, 46, 47t
- no tecido muscular esquelético, 165
- no tecido muscular liso, 187

Desmocolina, 102

Desmogleínas, 99f, 101

Desmoplaquinas, 101

Desmossomas, 99f, 102, 102f

- do tecido muscular cardíaco, 182f
- da pele, 335

Desoxicorticosterona, [318t](#), [326](#)

Despolarização, [174](#), [203](#)
 onda de, [205](#)

Despolarização de membrana, [203](#)

Determinante antigênico, [282](#)

Detoxificação de drogas no fígado, [439](#)

Detumescência do pênis, [514](#)

Diabetes insípido, [317q](#)
 congenito nefrogênico, [464q](#)

Diabetes melito, [428q](#), [429t](#)

Diacilglicerol na sinalização, [20](#), [22](#)

Diacinese, [39](#)
 na espermatogênese, [501](#)

Díade(s) no tecido muscular cardíaco, [183](#)
 na retina, [531](#)

Diafanização na preparação do tecido, [2](#)

Diáfise, [145](#), [150](#), [151t](#)

Diafragma da sela, [310](#)

Diafragma de fenda de filtração, [448](#), [449f](#), [451f](#)

Diapedese, [231](#), [271](#), [300](#)

Diarréia, [414q](#)

Diartroses, [158](#), [159f](#)

Diástole, [264](#)

Diferença de potencial elétrico, [19](#)

Difosfato de adenosina (ADP) e formação do coágulo, [241](#)
 na contração muscular, [172f](#), [173](#)
 no transporte ativo, [19](#)

Difosfato de guanosina (GDP), [21](#)

Difusão mediada por carreador, [18f](#)
 facilitada, [17](#)
 mediada por canal iônico, [18f](#)
 passiva, [17](#), [18f](#), [19](#)
 simples, [17](#)

Diidrotestosterona, [505](#), [511](#)

Diidroxifenilalanina (DOPA), [193](#)

Dímeros de tubulina, [44f](#), [196](#)

Dímeros, [285t](#)

Dinamina, [33](#)

Dineína e extremidade menos do centro organizador de microtúbulos (MTOC), [30](#)
como proteína motora associada a microtúbulos, [48-49](#)
no transporte axonal, [196](#)
ciliar, [95](#), [95q](#)

Dióxido de carbono troca de, [370](#)
captura de, [364f](#)
liberação de, [364f](#)

Dipalmitoil fosfatidilcolina, [367](#)

Dipeptidases, [412](#)

Diploe, [146](#)

Diplóteno, [69](#)

Disco(s), intercalado(s), [179](#), [180f](#), [182f](#)
intervertebral(is), organização da fibrocartilagem no(s), [137-138](#)
rompido(s), [138](#), [138q](#)
de Merkel, [518](#), [518f](#)
óptico, [526](#)
Z, no tecido muscular cardíaco, [182f](#)
no tecido muscular esquelético, [164](#), [165](#), [165f](#), [167](#), [168f](#), [169](#)

Disco epifisário, [134](#), [145](#), [151t](#), [152f](#), [152](#)

Discriminação tátil, [519](#)

Disfunção erétil, [514q](#), [515q](#)

Dissacaridases, [412](#)

Distrofina, [85](#), [165](#)

Distroglicanos, [83](#), [85](#)

Distúrbios da coagulação, [243q](#)

Distúrbios de armazenamento de glicogênio, [42q](#), [42t](#)

Distúrbios de armazenamento lisossômico, [37q](#), [37t](#)

Diurese, [463f](#)

Diversidade do sistema imunológico adaptativo, [282](#)

Divertículo de Meckel, [409q](#)

Divisão de condução extrapulmonar, [352t](#)

Divisão de condução intrapulmonar, [352t](#)

Divisão equatorial (meiose II), [69f](#), [70](#)

Divisão reducional (meiose I), [68f](#), [69](#)

DNA de ligação, [54](#)

DNA. *See* [Ácido desoxirribonucleico](#).

Doença cardíaca coronária, [265q](#), [276q](#)

Doença cardíaca isquêmica, [276q](#)

Doença de Addison, [328q](#), [339q](#)

Doença de Cushing, [328q](#)

Doença de Gaucher, [37t](#)

Doença de Graves, [283q](#), [322q](#)

Doença de Hirschsprung, [190q](#)

Doença de Meniere, [541q](#)

Doença de Niemann-Pick, [37t](#)

Doença de Parkinson, [209q](#)

Doença de Pompe, [37t](#), [42t](#)

Doença de Tay-Sachs, [37](#), [37t](#)

Doença de von Gierke, [42t](#)

Doença de von Willebrand, [260q](#)

Doença de Wilson, [436q](#)

Doença renal policística, [444q](#)

Doença reumática das valvas cardíacas, [274q](#)

Doenças auto-imunes, [243q](#), [282q](#), [283q](#)

Domínio apical do epitélio, [93-95](#), [93f-98f](#)

Domínio basolateral do epitélio, [96-104](#)

Domínios laterais do hepatócito, [431f](#), [434f](#), [434-435](#)

Domínios sinusoidais dos hepatócitos, [433f](#), [434f](#), [434](#)

Dopamina DOPA como precursor de, [193](#)
funções da, [208](#), [208t](#)
na doença de Parkinson, [209q](#)

Drogas detoxificação no fígado, [440](#)
tolerância a, [439q](#)

Drogas antiinflamatórias não-esteroidais (DAINEs) e úlceras, [404q](#)

Ducto(s), alveolar(es), [352t](#), [363](#), [363f-365f](#),

biliar(es), comum, [388f](#), [425](#), [441](#)

interlobular(es), [431f](#), [434](#)

coclear, [535f](#), [536](#), [538-540](#), [538f](#), [539f](#)

cístico, [440](#), [441](#)

ejaculatório(s), [496f](#), [508t](#), [509](#)

endolinfático, [535](#)

extra-hepático(s), [441](#), [442t](#)

genitais, [495](#), [507](#), [508t](#)

hepáticos, [434-437](#), [441](#)

lactíferos, [492](#), [493f](#)

linfáticos, [276](#), [277](#)

nasolacrimal, [532](#)

de Bellini, [443](#), [444](#), [458](#)

das glândulas sudoríparas écrinas, [342](#), [345f](#), [344](#)

das glândulas salivares, [421](#), [425](#)

pancreático(s), [424](#), [424f](#), [425](#)

semicircular(es), [535f](#), [535-536](#), [537f](#)

torácico, [277](#)

Ductos eferentes, [495](#), [496f](#), [507](#), [508t](#)

Ductos estriados das glândulas salivares, [420](#), [420f](#)

definição, [104](#)

Ductos extra-hepáticos, [442](#), [442t](#)

Ductos intercalados, pancreáticos, [424f](#), [425](#)

salivares, [420](#), [420f](#)

Ductos interlobulares, biliares, [434](#)

pancreáticos, [425](#)

salivares, [421](#)

Ductos intralobares, pancreáticos, [424f](#), [425](#)

salivares, [421](#)

Ductos intralobulares, pancreáticos, [425](#)

salivares, [420](#)

Dúctulos terminais da glândula mamária, [491](#)

Duodeno, [400t](#), [408](#), [409](#). *See also* [Intestino delgado](#).

Dura-máter, [146](#), [216f](#), [217](#), [218](#)

Dura-máter espinal, [218](#)

Dura-máter periosteal, [217](#)

E

Écrinas, glândulas sudoríparas, [334f](#), [342-344](#), [344f](#), [345f](#)

Ectoderma, [87](#), [333](#)

Ectomesênquima, na odontogênese, [378](#)

Edema, [129q](#), [271](#)

Efeitos fisiológicos dos hormônios hipofisários, [312](#), [313t](#)

Eixo da polpa dentária, [377](#)

dos corpúsculos de Meissner, [520](#)

Ejaculação, [514](#)

Ejaculado, [514](#), [514q](#)

Elastina, nos vasos sanguíneos, [258](#)

no tecido conjuntivo, [116](#)

na matriz extracelular, [81](#), [82f](#)

Eleidina, [337](#)

Elementos de resposta a AMPc (CREs), [22](#)

Elementos de resposta ao monofosfato cíclico de adenosina (AMPc), (CREs), [22](#)

Elementos figurados do sangue. *See* [Sangue](#).

Elipsocitose de hemácias, [230](#)

Embolia em sela, [243q](#)

Embrioblasto, [487](#)

Eminência mediana, [311f](#), [312f](#)

Emulsificação de lipídios, [411](#), [413q](#)

Enamelinas, [375](#)

Encefalinas, [208](#)

Encéfalo. *See also* [Sistema Nervoso Central \(SNC\)](#); *See also* [Sistema Nervoso](#).

barreira hematoencefálica, [198](#), [219](#), [219q](#)

centro vasomotor no, [264](#)

córtex cerebelar do, [220-221](#), [221f](#)

córtex cerebral do, [220](#)

desenvolvimento do, [189-190](#)

distúrbios de neurotransmissores no, [209q](#)

distúrbios desmielinizantes do, [204q](#)

edema do, [220q](#)

fluido cefalorraquidiano do, [219-220](#), [220q](#), [220t](#)

malformações congênitas do, [190q](#)

- meninges do, [219](#)
- plexo coróide do, [219](#)
- substância cinzenta do, [216](#)
- tumores do, [197q](#)

Endocárdio, [273-274](#)

Endocitose, [33](#), [34f](#)

- mediada por clatrina, [207](#)
- mediada por receptor, [33](#), [35f](#)

Endoderma, [87](#)

Endolinfá, [534](#), [537f](#), [538](#), [540](#)

Endométrio, [470f](#), [482](#), [483f](#)

- no ciclo menstrual, [484-486](#), [485f](#), [487f](#)

Endometriose, [484q](#)

Endomísio, [162](#), [163f](#)

Endomitose, [255](#)

Endoneuro, [209f](#), [210](#)

Endorfinas, [208](#), [208t](#)

Endossomas, [33-35](#), [36f](#)

- iniciais (CURL), [33](#), [34f](#), [36f](#)
- tardios, [30f](#), [33](#)
- de reciclagem, [34](#)

Endóstio, [139](#)

Endotelina na formação do coágulo, [241](#)

secreção de, pelos capilares, [271](#)

Endotélio, da córnea, [521f](#), [522](#)

- do endocárdio, [273-274](#)
- do olho, [521f](#)

Enfisema, [368q](#)

Entactina, [75](#)

Enterite, [414q](#)

Enteroglucagon, [398t](#)

Enteropatia causada pelo glúten, [413q](#)

Envelhecimento degeneração da cartilagem e, [137q](#)

- nucléolo e, [63q](#)

Envoltório nuclear, [14f](#), [51-54](#), [53f](#), [54f](#)

Enxerto ósseo, [156q](#)

Enzima ativadora de ubiquitina, [39](#)

Enzima conversora de angiotensina (ECA), angiotensina II produzida pela, [264](#)
na túnica íntima, [258](#)
nas células justaglomerulares, [456](#), [462](#), [464](#)

Enzima de conjugação à ubiquitina, [39](#)

Eosina, corante, [2](#), [3t](#)

Eosinófilo(s), [234-235](#)

- aumento ou redução do(s), [235q](#)
- características do(s), [232t](#)
- estrutura do(s), [226f](#), [228f](#), [235](#), [235f](#)
- formação do(s), [245t](#), [246f](#), [254](#)
- funções do(s), [128](#), [235](#)
- grânulos do(s), [232t](#), [234-235](#), [235f](#)
- origens do(s), [114f](#)

Eosinófilo em bastão, [245t](#), [246f](#)

Epicárdio, [275](#)

Epiderme, [333-340](#), [335t](#)

- interface com a derme, [336f](#), [342](#)
- ceratinócitos na, [334-337](#)
- células de Langerhans na, [334f](#), [338](#)
- melanócitos na, [338-339](#), [340f](#)
- células de Merkel na, [329f](#), [338](#)
- não-queratinócitos na, [338-340](#)
- estrato basal (estrato germinativo) da, [334](#), [334f](#), [335-336](#), [335t](#), [336f](#), [341q](#)
- estrato córneo da, [334](#), [334f](#), [335t](#), [337](#)
- estrato granuloso da, [334](#), [334f](#), [335t](#), [337](#)
- estrato lúcido da, [334](#), [334f](#), [335t](#), [337](#)
- estrato espinhoso da, [334](#), [334f](#), [335t](#), [336](#), [336f](#), [337f](#)
- na pele espessa, [334-335](#), [334f](#), [335t](#), [336f](#)
- na pele delgada, [334f](#), [335](#)

Epidídimo, [495](#), [496f](#), [508t](#), [509](#), [510f](#)

Epífise(s), [141](#), [151t](#)

Epilepsia, [190q](#)

Epimísio, [162](#), [153f](#)

Epinefrina como neurotransmissor, [208](#)

- funções da, [318t](#)
- na liberação de gorduras, [119](#)
- produção de, [324](#), [328](#), [330](#)

Epineuro, [210](#), [210f](#)

Episclera, [522](#)

Epitélio, [87-105](#)

- adenocarcinoma do, [105q](#)

- domínio apical do, [92-96](#), [93f-98f](#)

- especializações de superfície basal no, [104f](#), [104](#)

- domínio basolateral do, [96](#), [100-105](#)

- carcinoma do, [105q](#)

- renovação celular no, [104-105](#)

- especializações de superfície celular no, [93-104](#)

- cílios no, [94-95](#), [97f](#), [98f](#). *See also* Células ciliadas classificação do, [87-92](#), [88t](#), [89f](#)

- definição, [87](#)

- desmossomas no, [99f](#), [101](#), [102f](#), [104q](#)

- do esmalte, [378](#), [378f](#)

- flagelos no, [93](#)

- junções comunicantes no, [99f](#), [103-104](#)

- germinativo, [469](#), [497](#), [497f](#), [498f](#)

- hemidesmossomas no, [104-105](#), [104f](#)

- complexos juncionais no, [99f](#), [100](#)

- especializações de membrana lateral no, [96](#), [100-104](#)

- mesotélio, [469](#), [470f](#), [472](#)

- metaplasia do, [104q](#)

- microvilos no, [93-94](#), [93f-96f](#)

- do trato digestivo, [387](#), [400t](#), [401t](#)

- do ânus, [416](#)

- da bexiga, [467](#), [467f](#)

- das glândulas bulbouretrais, [512](#)

- da cérvice uterina, [484](#)

- do corpo ciliar, [523](#)

- da córnea, [522](#), [531](#)

- dos ductos eferentes, [507](#), [508t](#)

- do ducto deferente, [508t](#), [509](#)

- do ducto ejaculatório, [508t](#), [509](#)

- do endométrio, [482](#), [483f](#)

- do epidídimo, [508t](#), [508-509](#)

- do esôfago, [389](#), [400t](#)

- da vesícula biliar, [440f](#), [441](#)

- da gengiva, [375f](#)

- da alça de Henle, [454](#), [454t](#)

- do intestino grosso, [401t](#)

- da laringe, [357](#)

- da mucosa oral, [373](#)

- dos ovidutos, [481](#), [482f](#)

- dos seios paranasais, [356](#)

- da próstata, 511, 512f
- dos cálices renais, 465-466
- da rede testicular, 507, 508t
- das vesículas seminais, 510, 511f
- do intestino delgado, 400t, 401t, 404-406
- do estômago, 393, 393f, 394f, 400t
- da traquéia, 358-359, 359f
- dos túbulos retos, 506-507, 508t
- da cavidade timpânica, 533
- do ureter, 466
- da uretra, 468
- da vagina, 490
- olfatório, 353, 354f
- oral, na odontogênese, 378, 378f
- patologia do, 105q
- pigmentar, da retina, 526, 526f
- do corpo ciliar, 523
- pregas da membrana citoplasmática no, 104-105
- polaridade do, 92
- pseudo-estratificado, 88t, 89f, 92, 92f
- respiratório, 353, 358, 358f, 359f
- seminífero, 495, 497, 497f, 498f
 - ciclo do, 504, 505f
 - onda do, 504
- simples, 87, 88t, 89f
 - cilíndrico, 88t, 89-90, 89f, 90f
 - cúbico, 88t, 89, 89f
 - pavimentoso, 89, 88t, 89f
- estratificado, 88t, 90-91
 - cilíndrico, 88t, 89f, 91
 - cúbico, 89, 89f, 91, 91f
 - pavimentoso, queratinizado, 88t, 90, 91f
 - não-queratinizado, 88t, 89f, 90, 91f
- subcapsular, 524, 524f
- traqueal, 358-359, 358f, 359f
- de transição, 88t, 89f, 91f, 92
- zônulas de adesão no, 99f, 100, 100f
- zônulas de oclusão no, 99f-101f, 100

Epítopo(s), 39, 237-238, 282, 284

nas moléculas do complexo principal de histocompatibilidade, 287-288, 290

Eponíquio (cutícula), 349f, 350

Ereção, 514, 514q, 515f

Eritroblasto basófilo, 245t, 246f, 251t

Eritroblasto ortocromatofílico, [245t](#), [246f](#), [250f](#), [251t](#)

Eritroblasto policromatofílico, [245t](#), [246f](#), [251t](#)

Eritroblasto(s), [244](#), [245t](#), [246f](#), [249f](#), [250f](#), [251t](#)

Eritroblastose fetal, [230q](#)

Eritroceratodermia variável, [104q](#)

Eritrócito(s), [114f](#), [226-230](#)
 membrana plasmática do(s), [229](#), [230f](#), [230t](#)
 defeitos no(s), [229q-230q](#)
 eliptocítico(s), [230](#)
 formação dos, [244](#), [245t](#), [246f](#), [248](#), [248f-250f](#), [251t](#)
 hemoglobina nos, [227-228](#)
 fagocitose de, no baço, [305](#)
 estrutura do(s), [226-227](#), [226f](#), [228f](#), [229f](#)

Eritropoiese, [246f](#), [248](#), [248f-250f](#), [251t](#)

Eritropoietina, [247t](#), [248](#), [459](#)

Escala média, [535f](#), [536](#), [538-540](#), [538f](#), [539f](#)

Escala timpânica, [536](#), [538f](#), [539f](#), [541](#)

Escala vestibular, [536](#), [538f](#), [539f](#), [541](#)

Escamas, [338](#)

Esclera, [521-522](#), [521f](#)

Esclerose múltipla (EM), [204q](#)

Escorbuto, [81q](#), [158q](#), [158t](#)

Escroto, [496q](#), [496f](#)

Esferocitose hereditária, [230q](#)

Esfincter da ampola, [442](#), [442t](#)

Esfincter de Oddi, [442](#), [442t](#)

Esfincter do colédoco, [442](#), [442t](#)

Esfincter faringoesofágico, [391](#)

Esfincter pancreático, [442](#), [442t](#)

Esfincter pilórico, [402](#)

Esfincter pré-capilar, [269](#), [270f](#)

Esfincteres gastroesofágicos, [391](#)

Esfingolipidoses, [37t](#)

Esfregaço de Papanicolaou, [484q](#)

Esmalte, [374f](#), [375](#), [385f](#), [380](#)

Esôfago, [389-391](#), [390f](#), [391q](#), [400t](#)

Espaço da matriz mitocondrial, [39f](#), [40-41](#)

Espaço de Bowman, [444](#), [447f](#), [451f](#), [456f](#)

Espaço de Disse, [433](#), [433f](#), [434f](#)

Espaço de Möll, [430](#)

Espaço de Nuel, [540](#)

Espaço epidural, [218](#)

Espaço intercristas, [39f](#), [40](#)

Espaço intermembranoso da mitocôndria, [39f](#), [40](#)

Espaço periaxial, [177](#)

Espaço perilinfático, [534](#)

Espaço periosteocítico, [142](#)

Espaço perissinusoidal de Disse, [432](#), [433f](#)

Espaço perivitelino, [486](#)

Espaço subaracnóide, [216f](#), [218](#)

Espaço subdural, [216f](#), [218](#)

Espaço urinário (de Bowman), [444](#), [447f](#), [451](#), [451f](#), [456f](#)

Espaços intraperiódicos das células de Schwann, [201-202](#)

Espaços porta (tríades portais), [429-430](#), [431f](#), [432f](#)

Espasmo carpopedal, [323q](#)

Especializações da membrana lateral nos epitélios, [95](#), [96-104](#)

Especializações da superfície basal do epitélio, [104](#), [104f](#)

Especificidade do sistema imunológico adaptativo, [282](#)
dos anticorpos, [284](#)

Espectrina, [45](#), [45t](#)

Espermátides, [499](#), [500f](#)

transformação das, [501-504](#), [501f](#), [502f](#)

Espermatocitogênese, [499](#)

Espermatócitos, [498f](#), [499-501](#), [500f](#)

Espermatogênese, [499](#), [500f](#), [501-504](#), [501f](#), [502f](#)
ciclo da, [504](#), [505f](#)

Esgermatogênicas, células, 498f, 499-504, 500f, 501f

Esgermatogônias, 498f, 499, 500f

Esgermatozóides, 499

capacitação dos, 481, 503

definição, 495

estrutura dos, 502f, 503-504

Esgermatozóides imóveis, 503

Esgermiação, 503

Esgermiogênese, 499, 501-504, 501f, 502f

Espículas dendríticas, 102

Espículas, 140f, 145, 148

Espinha bífida, 190q

Espliceossomas, 60

Esgongiócitos, 326

Esgonjosa do alvéolo dentário, 382

Espru, 413q

Espru não-tropical, 413q

Esgueleto cardíaco, 173

Estágio de aposição da odontogênese, 381

Estágio de botão da odontogênese, 378, 378f

Estágio de campânula da odontogênese, 376f, 380, 380f, 381f

Estágio de capuz da odontogênese, 378-379, 378f

Estopédio, 534

Estatocônios, 535

Esterases de colesterol, 504, 506f

Esterocílios das células neuroepiteliais, 537f, 540

do epidídimo, 508

dos canais ativados mecanicamente, 19

função dos, 94

Esterilidade, 514q

Esterilização, 510q

Esteróides anabólicos, 327

Esteróides catabólicos, 327

Estigma do ovócito, 475

Estômago, 391-403

camada muscular da mucosa do, 397, 399, 400t

carcinoma do, 404q

células do revestimento superficial do, 393, 392f-394f

células do sistema neuroendócrino difuso do, 392f, 397, 398t, 399f

células mucosas do colo do, 394-395, 295f

células parietais (oxínticas) do, 392f, 292f, 395-396, 396f

células principais (zimogênicas) do, 392f, 393f, 396, 397f

células regenerativas (células-tronco) do, 392f, 395

corpo do, 391

distúrbios do, 404q

epitélio do, 393, 393f, 394f, 400t

esvaziamento do, 402

glândulas do, 391, 392f, 393-399, 394t, 400t

histofisiologia do, 402-403

histologia do, 391-402, 392f, 400t

lâmina própria do, 393-399, 400t

mucosa do, 392-399, 392f

produção de ácido clorídrico pelo, 402-403, 403f

região cardíaca, 391, 399, 400t

região fúndica, 392-399, 392f, 400t

região pilórica, 391, 399, 399f, 400t

serosa do, 400t, 402

submucosa do, 400t, 402

túnica muscular externa do, 400t, 402

Estradiol efeito na cartilagem, 137t

no desenvolvimento folicular, 474

Estrato basal, 334, 334f, 335-336, 335t, 336f, 341q

Estrato córneo, 334, 334f, 335t, 337

Estrato espinhoso, 334, 334f, 335t, 336, 336f, 337f

Estrato germinativo, 334, 334f, 335-336, 335t, 336f, 341q

Estrato granuloso, 334, 334f, 335t, 337

Estrato intermediário na odontogênese, 380

Estrato lúcido, 334, 334f, 335t, 377

Estria vascular, 538, 538f

Estrias de Retzius, 375, 375f

Estribo, 533, 533f, 541

Estrógenos no desenvolvimento folicular, 476

- na lactação, [492](#)
- no desenvolvimento das glândulas mamárias, [491-492](#)
- no ciclo menstrual, [484-485](#), [485f](#)
- na regulação ovariana, [478-479](#), [479t](#)
- no desenvolvimento placentário, [489](#)
- osteoporose e, [158q](#)

Estroma da córnea, [522](#)

- de glândulas, [105](#)
- do córtex ovariano, [469](#)
- do rim, [444](#)

Estrutura do poro nuclear, [56f](#)

Estruturas acessórias do olho, [521f](#), [531](#)

Estruturas não-membranasas do poro nuclear, [52](#)

Esvaziamento do conteúdo gástrico, [404](#)

Eucromatina, [53f](#), [54](#), [54f](#)

Exame retal, [416q](#)

Excesso de vitamina A efeitos na cartilagem, [137t](#)

- efeitos no tecido ósseo, [158t](#)

Exocitose, [31](#)

Exoftalmia, [322q](#)

Éxons, [60](#)

Expansão clonal, [283](#)

Expiração, [370](#)

Explosão respiratória, [233](#)

Exportinas, [54](#)

Externum do eosinófilo, [235](#)

Exteroceptores, [517](#)

Extremidade mais dos filamentos delgados, [43](#), [171](#)

- dos microtúbulos, [30](#), [46](#), [48-49](#)

Extremidade menos, dos microtúbulos, [30](#), [46](#), [48-49](#)

- dos filamentos delgados, [43](#), [171](#)

F

Face de fratura, [9](#), [10f](#)

Face E, da membrana plasmática, [14](#), [16f](#), [17f](#)
da membrana dos microvilos, [97](#), [101f](#)

Face mucosa (interna) do lábio, [374](#)

Face P da membrana dos microvilos, [97](#), [101f](#)
da membrana plasmática, [14](#), [16f](#), [17f](#)

Fagócitos, [32](#)

Fagocitose, [32](#)

de hemácias velhas, [305](#)

eosinófilos na, [234-236](#)

macrófagos na, [32](#), [237](#)

neutrófilos na, [233](#), [234f](#)

pelas células de Kupffer, [440](#)

Fagossomas, [36](#), [233](#), [234f](#)

Faixas de junções de oclusão, [97](#), [101f](#)

Família de receptores de fator de necrose tumoral (TNF), [142](#)

Família de receptores intracelulares, [21](#)

Fáscia de adesão no tecido muscular cardíaco, [182f](#)
no epitélio, [101](#)

Fáscia de oclusão dos capilares, [267](#), [268](#)

Fáscia superficial, [333](#)

Fascículo longitudinal, [441](#), [442t](#)

Fascículos, musculares, [163f](#)

dos nervos periféricos, [210](#), [210f](#)

Fase acrossômica da espermiogênese, [502f](#), [503](#)

Fase anagênica do crescimento do folículo piloso, [350](#)

Fase catagênica do crescimento do folículo piloso, [350](#)

Fase cefálica da secreção de HCl, [402-403](#)

Fase de capuz da espermiogênese, [501](#), [501f](#)

Fase de Golgi da espermiogênese, [501](#), [502f](#)

Fase de intervalo do ciclo celular, [63-64](#), [63f](#)

Fase de maturação da espermiogênese, [502f](#), [503](#)

Fase de síntese, [63f](#), [64](#), [69](#)

Fase esplênica da hemopoiese pré-natal, [244](#)

Fase estável do ciclo celular, [63](#)

Fase folicular do ciclo menstrual, [485-486](#)

Fase G₀(estável) do ciclo celular, [63](#)

Fase G₁, (intervalo) do ciclo celular, [63-64](#), [63f](#)

Fase G₂ do ciclo celular, [63f](#), [64](#)

Fase gástrica da secreção de HCl, [402-403](#)

Fase hepática pré-natal da hemopoiese, [244](#)

Fase intestinal da secreção de HCl, [403](#)

Fase lútea do ciclo menstrual, [486](#), [487f](#)

Fase M, [64](#), [65f-66f](#)

Fase mesoblástica da hemopoiese pré-natal, [244](#)

Fase mielóide da hemopoiese pré-natal, [244](#)

Fase proliferativa do ciclo menstrual, [485-486](#)

Fase S do ciclo celular, [63f](#), [64](#), [69](#)

Fase secretora do ciclo menstrual, [486](#), [487f](#)

Fase telogênica do crescimento do folículo piloso, [350](#)

Fator de ativação plaquetária (PAF) liberação pelos mastócitos, [119](#), [123t](#)
na resposta inflamatória, [124](#)

Fator de célula-tronco, [247t](#), [248](#)

Fator de crescimento de fibroblastos 4 (FGF-4), na odontogênese, [379](#)

Fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF), [265q](#)

Fator de crescimento epidérmico (EGF), [342](#), [408](#)
na odontogênese, [379](#)

Fator de crescimento semelhante à insulina, [313t](#), [314](#)

Fator de crescimento transformante (TGF), [342](#)

Fator de crescimento transformante β (TGF β), [140](#), [157](#)

Fator de liberação na síntese protéica, [26-27](#)

Fator de necrose tumoral (TNF) efeito no tecido ósseo, [157](#)
na apoptose, [70](#)
neutrófilos e, [233](#)

Fator de necrose tumoral α (TNF- α)

células apresentadoras de antígenos e, [291t](#)

células T₁ e, [293f](#), [294](#)

liberação pelos mastócitos, [119](#)

no intestino delgado, [407-408](#)

Fator de necrose tumoral β (TNF- β), [289](#)

Fator de organização da cromatina 1 (1, CAF-1), [56](#)

Fator de von Willebrand, [260](#)

na formação do coágulo, [240](#)

Fator estimulador de colônias de granulócitos (CSF-G), [247t](#), [248](#)

Fator estimulador de colônias de granulócitos-monócitos (CSFGM), [248](#), [249t](#)

Fator estimulador de colônias de macrófagos (CSF-M), [142](#), [247t](#)

Fator estimulador de colônias de monócitos (CSF-M), [247t](#), [248](#)

Fator estimulante de osteoclastos, [142](#), [157](#), [323](#)

Fator inibidor de prolactina (PIF), [312](#), [313t](#), [314](#), [479t](#)

Fator intrínseco gástrico, [395](#), [395q](#)

Fator IX deficiência do, [243q](#)

Fator liberador de prolactina, [314](#), [316](#)

Fator plaquetário, [3](#), [241](#)

Fator quimiotático para eosinófilos, [120](#), [122f](#), [123t](#), [124](#)

Fator quimiotático para neutrófilos (NCF)

liberação pelos mastócitos do, [120](#), [122f](#), [123t](#)

na resposta inflamatória, [124](#)

Fator Steel (stem-cell factor), [247t](#), [248](#)

Fator tímico humoral, [297](#)

Fator VII, deficiência do, [243q](#)

Fator VIII, deficiência do, [243q](#)

Fator X, deficiência do, [243q](#)

Fator(es) de crescimento, de fibroblastos, na odontogênese, [379](#)

derivado de plaquetas (PDGF), [265q](#)

epidérmico, [342](#)

na odontogênese, [379](#)

hematopoiéticos, [247t](#)

semelhante à insulina, [313t](#), [312](#)

sobre queratinócitos, [342](#)

transformante β , [140](#), [157](#)

transformante, [342](#)

Fatores da coagulação, [243q](#)

Fatores de acoplamento a receptores, [122](#)

Fatores de crescimento hemopoiéticos, [247t](#), [248](#)

Fatores de splicing não-snRNP, [60](#)

Fatores de transcrição, [64](#)

Fatores estimuladores de colônias (CSFs), [247t](#), [248](#), [280](#)
efeitos no tecido ósseo, [157](#)

Febre do feno, [124q](#)

Febre reumática, [274q](#)

Fecundação, [486-487](#), [288f](#), [289f](#)

Feixe atrioventricular (AV), [274f](#), [274](#)

Feixe de His, [274f-275f](#), [274](#)

Feixe nervoso, [210](#), [210f](#)

Feixes contráteis, [44](#)

Feixes paralelos, [45](#)

Fendas de filtração, [448](#), [449f](#), [451f](#)

Fendas sinápticas, [205](#), [205f](#), [207](#)
primárias, [173](#)
secundárias, [173](#)

Fenestra vestibular, [533](#), [534](#), [535f](#), [541](#)

Fenestras da cóclea, [533](#), [534](#), [535f](#)

Fezes, [415](#)

Fezes gordurosas, [438q](#)

Fibras aferentes, [210](#)

Fibras autônomas do ligamento periodontal, [382](#)

Fibras brancas. Ver Fibras colágenas. Fibras colágenas onduladas, [179](#)

Fibras colágenas, [75-81](#)
cicatrização de feridas e, [76q](#)
degradação de, [80f](#)
estrutura e função das, [75-81](#), [76f](#), [77f](#), [78t](#)
fibras brancas, [75](#)
formação de fibrilas das, [75](#), [76f](#), [78t](#)
hemidesmossomas e, [104](#)
na cartilagem, [133](#), [135t](#), [136](#)
na dentina, [376](#)

- na derme, 340
- no cimento, 376
- no ligamento periodontal, 382
- no tecido conjuntivo, 115, 115f, 128
- no tecido ósseo, 139, 147-148
- nos órgãos tendinosos de Golgi, 179
- onduladas, 179
- síntese de, 79-81, 79f
- tipos de, 75, 76f, 77f, 78t, 79, 115, 115f

Fibras da zônula, 523

Fibras de dor da polpa dentária, 377

- do ligamento periodontal, 382

Fibras de estresse, 46

Fibras de Purkinje, 274f, 274f

Fibras de Sharpey no cimento, 376

- no ligamento periodontal, 382
- no tecido ósseo, 144-147, 146f

Fibras densas externas do espermatozóide, 503

Fibras do cristalino, 524, 525f

Fibras eferentes, 210

Fibras elásticas, 81-82, 82q, 81f-83f

- no tecido conjuntivo, 115-116, 128
- na derme, 340
- na traquéia, 360

Fibras em bolsa nuclear, 177, 178f

Fibras em cadeia nuclear, 177, 178f

Fibras estriadas de ancoragem, 102f

Fibras extrafusais, 177, 178f

Fibras intrafusais, 65, 177, 178f

Fibras musculares brancas, 162, 162t

- cardíacas, 179, 181, 182f
- esqueléticas, 162, 162t, 164-171
- intermediárias, 162
- lisas, 185f-186f
- vermelhas, 162, 162t

Fibras nervosas sensoriais do grupo I, 177, 178f

- do grupo II, 177, 178f

Fibras parassimpáticas pósganglionares, 214f, 215

Fibras pós-ganglionares, autônomas, 212
 parassimpáticas, 214f, 216
 simpáticas, 212, 214f, 216, 330

Fibras pré-ganglionares, 212, 214f, 216

Fibras proprioceptivas do ligamento periodontal, 382, 382q

Fibras reticulares, 75, 78t, 84f
 na medula óssea, 242-243
 no baço, 301-302, 302f
 no tecido conjuntivo, 128
 no tecido muscular liso, 185

Fibras sensitivas da polpa dentária, 377

Fibras simpáticas pós-ganglionares, 213, 214f, 215, 330

Fibrilas de ancoragem, 78t, 84f
 na derme, 340

Fibrilina, 82

Fibrina, 241

Fibrinogênio, 241

Fibroblasto(s) ativo(s), 116, 117f
 diferenciação do(s), 117q
 fibronectina produzida pelo(s), 74
 no tecido conjuntivo denso, 116, 117f
 no tecido conjuntivo frouxo, 128-129
 na regeneração muscular, 188
 no ligamento periodontal, 382
 no interstício renal, 458
 inativo(s), 116
 origem do(s), 114f

Fibrocartilagem, 133, 134f, 135t, 137-138, 138f

Fibrócitos, 116

Fibroma, 197q

Fibronectina na superfície celular, 75
 no tecido conjuntivo, 115
 no citoesqueleto, 45f, 46
 na matriz extracelular, 74-75, 83
 no glomérulo, 448
 liberação pelos capilares, 271

Fibronectina plasmática, 75

Fígado, 429, 430f. *See also* Hepático; entradas de Hepato.

- ácino hepático, 431, 432f
- armazenamento de vitaminas no, 439
- cápsula do, 429
- células de Kupffer do, 125, 125f, 432, 432f, 433f, 440
- degradação de hormônios pelo, 439
- detoxificação de drogas e toxinas pelo, 439, 439q
- distúrbios do, 436q, 438q, 439q
- ductos do, 433-436
- espaço perissinusoidal (de Disse), 433, 433f, 434f
- espaços porta (triades portais), 429, 431, 431f
- estrutura do, 429-437, 431f
- funções imunológicas do, 440
- hepatócitos. *See* Hepatócito(s).
- histofisiologia do, 437-440, 438f
- lobos do, 429, 431f
- lóbulos do, 430-431, 432f
 - clássicos, 429, 430, 432f
- metabolismo de carboidratos, 429, 430, 432f
- metabolismo lipídico no, 438
- placas limitantes de hepatócitos, 438-439, 438f
- produção de bile pelo, 437-438, 438f
- regeneração do, 440
- síntese de proteínas no, 436f, 438, 438f
- sinusóides do, 431f, 430, 432, 432f, 433f
- suprimento vascular para, 429-430, 431f, 432f

Filagrina, 46, 342

Filamentos de actina feixes de, 45

- na citocinese, 67
- na membrana plasmática das hemácias, 230, 230f
- na via das vesículas, 31
- nas glândulas sudoríparas écrinas, 343
- nas zônulas de adesão, 100-101
- no citoplasma, 43, 44, 44f, 45t, 45f
- no tecido muscular esquelético, 167, 168f, 171
- nos microvilos epiteliais, 93-94, 95f, 96f

Filamentos de ancoragem, 84f

- linfáticos, 276, 276f

Filamentos de queratina, 334, 347

Filamentos delgados do citoesqueleto, 14f, 43-46, 44f-45f, 45t

- do neurônio, 194
- do tecido muscular cardíaco, 181
- do tecido muscular esquelético, 167, 168f, 169, 170f, 171
- do tecido muscular liso, 185-186

Filamentos espessos do citoesqueleto, [44](#)
do tecido muscular esquelético, [161](#), [167](#), [168f](#), [169-170](#), [170f](#)
do tecido muscular liso, [185-186](#)

Filamentos intermediários, na pele, [335](#)
no citoplasma, [44f](#), [46](#), [46q](#), [47t](#)
no epitélio, [96f](#), [101](#)

Filamentos radiais dos cílios, [94](#)

Filamina, [45t](#)

Filopódios, [366f](#)

Filtrado glomerular, [448](#), [453](#), [460](#)
monitoramento do aparelho justaglomerular, [462-463](#), [464t](#)

Fímbrias, [470f](#), [481](#)

Fimbrina, [45](#), [45t](#), [96f](#), [535](#)

Fissura palpebral, [531](#)

Fitas sinápticas na retina, [529](#), [531](#)
no sáculo e utrículo, [534](#)
nos pinealócitos, [330](#)

Fixação, [1-2](#)

Fixadores, para microscopia eletrônica de transmissão, [9](#)

Flagelos, [93](#)

Flatulência, [415](#)

Flavina-adenina-dinucleotídeo (FADH₂), [41](#)

Fluido cérebro-espinal (LCE), [219-220](#), [220q](#), [220t](#)
barreira hematoliquórica e, [220](#)
células endoteliais e, [200](#)
vs. soro, [220t](#)

Fluido de Bouin, [1](#)

Fluido extracelular, [226](#), [276](#)

Fluido folicular, [473t](#), [474](#)

Fluido lacrimal, [521](#), [532](#)

Fluido seminal, [512-514](#)
rico em frutose, [510](#), [514](#)

Fluido sinovial, [159](#)

Fluoreto, [375q](#)

5-Fluorouracil, [68q](#)

Fluxo de fluido na matriz extracelular, [71](#), [72f](#)

Fluxo de fluido tecidual, [71](#), [72f](#)

Folheto externo da membrana plasmática, [12](#), [13](#), [15f](#), [16](#), [16f](#)

Folheto germinativo mesodérmico, [87](#)

Folheto interno da membrana plasmática, [12](#), [13](#), [14](#), [15f](#), [16f](#)

Folheto visceral da cápsula de Bowman, [444](#), [447f](#)

Folhetos da membrana plasmática, [12](#), [13](#), [14](#), [15f](#), [16](#), [16f](#)

Folículo dentário, [379](#)

Folículo(s) pilosos, [334f](#), [335](#), [341](#), [346-347](#), [347f-348f](#)
da tireóide, [319](#), [319f](#)
ovarianos. *See* [Folículos ovarianos](#).

Folículos antrais, [471f](#), [473t](#), [474-475](#), [474f](#), [475t](#)

Folículos ovarianos, [469](#), [471-475](#), [471f](#), [473t](#)
atrésicos, [477](#)
de De Graaf (maduros), [471f](#), [473t](#), [475](#), [480](#)
dominantes, [480](#)
multilaminares, [471f](#), [472](#), [473t](#)
primários, [471f](#), [472](#), [472f](#), [474](#)
primordiais, [471](#), [471f](#), [472](#), [472f](#), [473f](#), [473t](#)
secundários (antrais), [471f](#), [473t](#), [474-475](#), [474f](#)
unilaminares, [472](#), [473t](#)

Foliculostatina (foliostatina), [474](#), [478](#)

Fontanelas, [148](#)

Forame apical do dente, [374](#), [374f](#), [375f](#)

Forame cego da língua, [383f](#), [384](#)

Força de filtração, [461](#)

Força motora de prótons, [41](#)

Formação de urina, [444](#), [460-464](#), [463f](#), [464t](#)

Formação do coágulo, [240-242](#), [240f](#), [243](#)

Formalina, [1](#)

Fosfatase alcalina, [142q](#)

Fosfatases fosfoprotéicas de serina/treonina, [22](#)

Fosfatidilglicerol, [367](#)

Fosfocreatina na contração muscular, [173](#)

Fosfocreatinaquinase, [173](#)

Fosfodiesterase, [515q](#)

Fosfodiesterases para monofosfato cíclico de adenosina (AMPc), [22](#)

Fosfolipase A função nos basófilos, [236](#)
liberação pelos mastócitos, [123](#)

Fosfolipase C, [22](#)

Fosfolipídio fosfatidilinositol bisfosfato (PIP₂), [22](#)

Fosfolipídios(s) na membrana plasmática, [12](#)

Fosforilação e remoção de manose, [28-29](#), [31](#), [30f](#), [36](#)

Fosforilação oxidativa, [39](#), [39f](#), [41](#)

Fossa navicular, [468](#)

Fossetas gástricas, [392.](#), [392f](#)

Fotorrecepção, [527f](#), [527-530](#), [530f](#), [532f](#)

Fóvea central, [521f](#), [526](#)

Fovéolas, [392](#), [392f](#)

Fragmento Fab, [284](#)

Fragmento Fc, [284](#)

Fratura, reparo ósseo após, [155-156](#), [155f](#), [156q](#)

Função secretomotora, [213](#)

Fundo do útero, [482-483](#)

Fusos neuromusculares, [175-177](#), [178f](#), [179q](#), [518f](#), [520](#)

Fusos neurotendinosos (órgãos tendinosos de Golgi), [175-176](#), [179](#), [179q](#), [518f](#), [520](#)

GALT (tecido linfóide associado ao tubo digestivo, [306f](#), [307](#))

Gânglio(s) autônomo(s), [212](#), [215](#), [215f](#)

parassimpático(s), [212](#)

sensitivo(s), [190](#), [191f](#), [215](#)

espiral(is), [534](#), [538f](#), [539f](#)

Gânglio celíaco, [214f](#)

Gânglio cervical, [214f](#)

Gânglio ciliar, [214f-215f](#)

Gânglio da raiz dorsal, [190](#), [191f](#), [217](#)

Gânglio ótico, [214f](#)

Gânglio pterigopalatino, [214f](#)

Gânglio sensitivo, [190](#), [191f](#), [215](#)

Gânglio submandibular, [214f](#)

Gânglios colaterais, [215](#)

Gânglios da cadeia simpática, [215](#)

Gânglios mesentéricos, [214f](#)

Gânglios terminais, [213](#), [215](#)

Gangliosidoses, [37t](#)

Gás(es) como neuromodulador(es), [209](#)

no intestino grosso, [415](#)

Gástrico. *See also* [Estômago](#).

Gastrina, [398t](#), [403](#), [427t](#), [428](#)

Gelatinase, [144](#)

Geléia de Wharton, [128](#)

Gelsolina, [45t](#)

Genes, [59](#)

Gengiva, [374](#), [374f](#), [375f](#), [382](#)

efeitos do escorbuto na, [80q](#), [81f](#)

Genoma, [57](#), [59](#)

Genótipo XO, [58q](#)

Genótipo XX, [57](#)

Genótipo XXY, [58q](#), [501q](#)

Genótipo XY, [57](#)

Geração e condução de impulsos nervosos, [201-209](#), [203f](#), [204f](#)

Germe dentário, [379](#)

Giemsa, coloração de, [3t](#)

- Gigantismo, 157
- Gigantismo hipofisário, 157
- Giros do cérebro, 220
- Glande do clitóris, 491
- Glande do pênis, 496f, 513f, 513
- Glândula do tipo folicular, 111
- Glândula lacrimal, 521, 531
- Glândula parótida, 421-422, 424q
- Glândula pineal (epífise), 318t, 330, 331f
- Glândula sublingual, 106, 420f, 422, 423f
- Glândula submandibular, 106, 106f, 422, 423f, 424q
- Glândula tireóide, 317-322
 - distúrbios da, 322q
 - estrutura da, 319, 319f
 - hormônios da. *See* Hormônios da tireóide.
 - organização celular da, 319-322, 319f
- Glândula(s), 105-111
 - genitais acessórias, 496f, 509-512
 - acinares (alveolares), 108f, 110
 - alveolares, 108f, 110
 - anais, 416
 - apócrinas, 107, 107f
 - mamárias, 107
 - sudoríparas, 343
 - areolares (de Montgomery), 494
 - de Bowman, (olfatórias), 353, 353f, 354f, 355
 - de Brunner (duodenais), 408-409, 407f
 - bulbouretrais (de Cowper), 495, 496f, 512
 - ceruminosas, 343, 531-532
 - cervicais, 484
 - circumanais, 416
 - classificação das, 105-106
 - compostas, 108f, 110
 - túbuloalveolares, 492
 - cordonais, 111
 - sistema neuroendócrino difuso como, 110f, 111
 - sem ducto, 106-111, 309
 - duodenais, 408-409, 407f
 - endócrinas. *See* Glândulas endócrinas.
 - cardíacas esofágicas, 390, 400t
 - exócrinas, 105, 106-111, 106f, 107f
 - multicelulares, 110, 108f-110f
 - unicelulares, 107, 107f, 108f
 - tipo folicular, 111
 - vesícula biliar como, 440-442, 440f, 441f, 442t,

gástricas (fúndicas), 391, 392f, 393-399, 394t, 400t
holócrinas, 107, 107f
intersticiais, 474-475, 478
lacrimais, 521, 531
fígado como, 429-430, 431f
mamárias, 491-494, 493f, 494f
mecanismos de secreção pelas, 106-107, 107f
de Meibomio, 531
merócrinas, 106-107, 107f
 mamárias, 494
mistas, 106, 106f
mucosas, 106
 da bexiga, 467
de Bartholin, 491
do intestino grosso, 401t
de Littre, 468
de Möll, 343, 531
da pele, 333, 342-345
do intestino delgado, 400t-401t, 410
de von Ebner, 385
de Zeis, 531
pâncreas como, 422-428, 424f-426f, 427t, 428f, 428q
paratireóides, 318t, 319f, 322-323
parótida, 424q
pineal, 318t, 330, 331f
hipófise, 310-317
próstata, 496f, 511, 511f
salivares, 109f, 373, 419-422
sebáceas, 334f, 335, 340, 345f, 344-345, 346q, 346f
serosas, 106, 106f, 383f, 384q, 385
simples, 108f
simples enovelada, 343
sublingual, 106, 420f, 422, 423f
submandibular, 106, 107f, 423f, 424q
supra-renal (adrenal), 318t, 324-330, 325f
sudoríparas, 334f, 342-344, 344f, 345f
tireóide, 318t, 319-322, 319f, 322q
tubulares, 108f, 110
do endométrio, 482, 483f, 486
tubuloacinares (tubuloalveolares), 108f, 110
 compostas, da glândula mamária, 492
 próstata, 511
 salivares, 419
uterinas, 482-483, 483f, 486
vestibulares, 491

- Glândulas (aleatórias) de Bowman, 353f, 354, 354f, 355
- Glândulas acessórias genitais, 496f, 510-513
- Glândulas acinares, 108f, 110
- Glândulas adrenais, *See* Glândulas supra-renais
- Glândulas alveolares, 108f, 110
- Glândulas anais, 416
- Glândulas apócrinas, 107, 107f
 - mamárias, 492
 - sudoríparas, 343-344
- Glândulas areolares (de Montgomery), 492
- Glândulas bulbouretrais, 495, 496f, 512
- Glândulas cardíacas esofágicas, 390, 400t
- Glândulas ceruminosas, 344
- Glândulas cervicais, 484
- Glândulas circumanais, 416
- Glândulas compostas, 108f, 110
 - tubuloalveolares, 492
- Glândulas cordonais, 111
- Glândulas de Bartholin, 491
- Glândulas de Brunner, 408-409, 407f
- Glândulas de Cowper, 495, 496f, 512
- Glândulas de Littre, 468
- Glândulas de Meibomio, 531
- Glândulas de von Ebner, 385
- Glândulas de Zeis, 531
- Glândulas duodenais, 408-409, 407f
- Glândulas endócrinas, 111, 310-311
 - definição, 106, 309
 - pâncreas como, 424f, 426-428, 426f, 427t, 428q, 428f, 429t
 - paratireóide, 318t, 319f, 322-323
 - pineal, 318t, 330, 331f
 - hipófise, 310-317
 - supra-renal (adrenal), 318t, 324-330, 325f
 - tireóide, 317, 318t, 319-322
- Glândulas exócrinas, 106-111, 106f, 107f
 - classificação das, 106
 - multicelulares, 110-111, 108f-110f
 - pâncreas como, 424f, 425, 425f
 - unicelulares, 107, 107f, 108f
- Glândulas fúndicas, 391, 392f, 393-399, 394t, 400t
- Glândulas gástricas, 391, 392f, 393-399, 400t
- Glândulas holócrinas, 107, 107f
- Glândulas intersticiais, 475, 478
- Glândulas mamárias, 491-494
 - na lactação (ativas), 492, 493f, 494f

- em repouso (não-secretante), 492
- Glândulas merócrinas, 106-107, 107f, 492
- Glândulas mistas, 106, 106f, 111
- Glândulas mucosas da bexiga, 467
 - função das, 106
- Glândulas multicelulares, 110-111, 108f-110f
- Glândulas multicelulares simples, 108f
- Glândulas paratireóides, 322-323
 - organização celular das, 319f, 322-323
 - efeitos fisiológicos das, 318t, 323
- Glândulas prostáticas da mucosa, 511
- Glândulas prostáticas da submucosas, 511
- Glândulas salivares, 419-424, 420f
 - anatomia das, 419, 420f
 - distúrbios das, 424q
 - ductos, 420f, 421
 - histofisiologia das, 421
 - inervação autônoma das, 421
 - menores, 373, 421
 - mistas, 106, 106f, 109f
 - parótida, 422, 424q
 - porções secretoras, 419-420, 420f
 - principais, 373, 419-422
 - sublinguais, 420f, 422, 423f
 - submandibulares, 106, 106f, 422, 423f
 - suprimento vascular para, 421
- Glândulas sebáceas, 334f, 335, 341, 345f, 344-345, 346q, 346f
- Glândulas serosas, 106, 106f, 383f, 385, 385f
- Glândulas sudoríparas, 342-344
 - apócrinas, 344
 - écrinas, 334f, 342-344, 345f
- Glândulas supra-renais (adrenais), 318t, 323-330, 325f
 - córtex da, 324-326, 325f, 327, 327f
 - distúrbios da, 328q
 - estrutura da, 324, 325f
 - medula da, 318t, 324, 328-329, 328f
 - suprimento sangüíneo para, 324, 326f
 - zona fasciculada da, 326-327, 327f
 - zona glomerulosa da, 325, 326, 327f
 - zona reticulada da, 325f, 327
- Glândulas tubulares, 108f, 110
 - do endométrio, 482, 483
 - simples enoveladas, 343
- Glândulas tubuloacinares (tubuloalveolares), 108f, 110
 - compostas da próstata, 511

- das glândula mamária, 492
- salivares, 419
- Glândulas unicelulares, 102, 102
- Glândulas uterinas, 482, 483f, 486
- Glândulas vestibulares, 491
- Glaucoma, 523q
- Glia limitante perivascular, 219
- Glicentina, 398t
- Glicerofosfocolina, 509
- Glicerol absorção e processamento do, 412f-413f
 - na membrana plasmática, 13
 - no tecido adiposo, 118-119, 121f
- Glicina como neurotransmissor, 208, 208t
 - na elastina, 116
 - no colágeno, 115
- Glicocálice dos microvilos, 94
 - na membrana plasmática, 16
 - no intestino delgado, 406
- Glicocorticóides, 318t, 325, 327
 - e desenvolvimento da glândula mamária, 491
 - receptores para, nos adipócitos, 131
- Glicoforina A, 229
- Glicoforina C, 230, 230f
- Glicogênio na vagina, 491
 - nas células claras, 343
 - no citoplasma, 42
 - nos hepatócitos, 437f, 437-38
- Glicogenólise, 438f, 439
- Glicogenoses, 37t
- Glicolipídios, na membrana plasmática, 13, 16f
- Glicólise, 173
- Gliconeogênese, 428, 439
- Glicoproteína(s) associadas ao complexo do poro nuclear, 52
 - como receptores da superfície da membrana, 21
 - de adesão celulares, 74-75, 113
 - na matriz extracelular, 74-75
 - na membrana plasmática, 16f
 - no tecido conjuntivo, 113, 115
 - no tecido ósseo, 140-141
- Glicoproteínas adesivas celulares, 74
- Glicoproteínas adesivas, 74
 - no tecido conjuntivo, 113
- Glicoproteínoses, 37t
- Glicosaminoglicanos (GAGs), na matriz extracelular, 71-72, 72f
 - da cartilagem, 133

- do tecido conjuntivo, 113, 115
- do tecido ósseo, 140-141
- Glicose, no transporte secundário ativo, 20
- Glicose-6-fosfatase, deficiência de, 42t
- Glicosilação terminal, 30f
- Glicuronato de bilirrubina, 438, 438f
- Glicuronil-transferase, 438
- Globo ocular, 521
- Globulinas, no sangue, 227t
 - α -globulinas, 227t
 - β -globulinas, 227t
 - γ -globulina, 227t
- Glomérulo(s) do bulbo olfatório, 356
 - do córtex cerebelar, 221
 - do néfron, 269, 446f, 446-447, 448f, 449f
- Glomerulonefrite, 451q
- Glomo, 269
- Glucagon, 398t, 427, 427t
- Glutamato, como neurotransmissor, 208, 208t
- Glutaraldeído, como fixador, 9
- Glúten, 413q
- GMPc (monofosfato cíclico de guanosina), 18, 20, 310
- Golpe de força, 171, 172f
- Gonadotrofos, 315
- Gonadotrofina coriônica humana (hCG), 477, 479t, 480, 489
- Gordura(s), absorção e processamento da(s), 411-412
 - formação de, primária, 132
 - secundária, 132
- Gradiente eletroquímico, 40
- Grandes células alveolares, 366-368, 367f, 368f
- Grandes lábios, 491
- Grânulo acrossômico, 502, 502f
- Grânulo(s). *See also* Grânulos de secreção.
- das células justaglomerulares, 456, 456f
 - das plaquetas, 239f, 240, 242t
 - de Birbeck (vermiformes), 338
 - de querato hialina, 337
 - de eosinófilos, 232t, 234-235, 235f
 - de neutrófilos, 231, 232t, 233f
 - de trico hialina, 347
 - no citoplasma dos mastócitos, 120, 121f
 - revestidos por membrana (lamelares), 336, 342
- Granulocitopoiese, 246f, 253-254, 252f, 253t
- Granulócitos(s), 231-236, 232t, 233f-235f
 - basófilos, 226f, 228f, 232t, 236

- eosinófilos, [226f](#), [228f](#), [232t](#), [236q](#)
- formação dos, [246f](#), [252f](#), [253t](#)
- neutrófilos, [226f](#), [228f](#), [231](#), [232t](#), [233](#)

Granulômero, [240](#), [242f](#)

Grânulos azurófilos dos basófilos, [236](#)

- dos eosinófilos, [235](#)
- dos monócitos, [236-237](#)
- dos neutrófilos, [231](#), [234f](#)

Grânulos ceratoialinos, [337](#)

Grânulos da matriz, [40](#)

Grânulos de Birbeck, [338](#)

Grânulos de intercromatina, [62](#)

Grânulos de pericromatina, [62](#)

Grânulos de secreção nas glândulas, [105](#)

- no citoplasma, [14f](#), [15f](#), [31](#)
- no estômago, [393](#), [394f](#)
- nos neurônios, [193](#)
- pancreáticos, [424f](#), [425](#), [425f](#)

Grânulos de trico-hialina, [347](#)

Grânulos de zimogênio pancreáticos, [424f](#), [425](#), [425f](#)

Grânulos específicos, dos basófilos, [232t](#), [235-236](#)

- dos eosinófilos, [232t](#), [234-235](#)
- dos neutrófilos, [231](#), [232t](#)

Grânulos lamelares, [336](#)

Grânulos pré-acrossômicos, [502](#)

Grânulos revestidos por membrana (lamelares), [336](#), [342](#)

Grânulos terciários dos neutrófilos, [231](#)

Grânulos vermiformes, [338](#)

Grânulos α das plaquetas, [239f](#), [240](#), [242t](#)

Grânulos δ (delta) das plaquetas, [239f](#), [240](#), [242t](#)

Grânulos λ das plaquetas, [239f](#), [240](#), [242t](#)

Granzimas, [292f](#), [293](#)

Gravidez (gestação) corpo lúteo da, [476-477](#), [480](#)

- glândulas mamárias durante, [492](#)
- sangue Rh-negativo e, [230q](#)

Grelina, [391](#)

Grupamento fosfato na membrana plasmática, [13](#)

Grupamentos de proteínas de diferenciação (moléculas CD, marcadores CD). Veja entradas com CD.

Grupo sanguíneo Rh, [230](#), [230q](#)

Grupos isógenos de condrócitos, [134](#), [134f](#)

Gustantes, [386](#)

H

Haste do pêlo, [334f](#), [347](#), [348f](#)

Helicobacter pylori, [402](#), [404q](#)

Helicotrema, [540f](#), [541](#)

Hematócrito, [225](#)

Hematopoiese. *See* [Hemopoiese](#).

Hematoxilina e eosina (H&E), coloração, [2](#), [3t](#)

Hematoxilina férrica, [3t](#)

Heme, [227](#), [229q](#)

Hemidesmosomas, [82f](#), [84f](#)

da epiderme da pele, [335](#)

no epitélio, [104](#), [104f](#)

Hemofilia, [243q](#)

Hemoglobina, [42](#), [227-229](#), [229q](#), [369-370](#)

Hemoglobina adulta, [228](#)

Hemoglobina fetal, [228](#)

Hemopoiese, [242-256](#)

baço na, [306](#)

células da, [244-246](#), [245f](#), [246f](#), [247t](#)

células-tronco, células progenitoras e células precursoras na, [245](#), [245t](#), [248q](#)

de granulócitos, [246f](#), [254-255](#), [252f](#), [253t](#)

de hemácias, [246f](#), [248f-250f](#), [251t](#)

de linfócitos, [245t](#), [255](#), [256](#)

de monócitos, [255](#)

de plaquetas, [242f](#), [255](#), [254f](#)

definição, [242](#)

fatores de crescimento hemopoiéticos (fatores estimuladores de colônias) na, [246](#), [247t](#)

pós-natal, [244-245](#), [244f](#), [245t](#)

pré-natal, [243-244](#)

Hemorragia (menstruação), [485](#)

Hemorragia da polpa dental, [377q](#)

Hemorróida(s), [273q](#), [416q](#)

Hemorroidário, plexo, [416](#)

Heparina liberada pelos mastócitos, [119](#), [121f](#), [123t](#)

na matriz extracelular, [72](#), [73t](#)

Hepático. *See also* [Fígado](#).

Hepatócito(s), [434-437](#)

domínios laterais dos, [431f](#), [434f](#), [434](#)

domínios sinusoidais dos, [433f](#), [434f](#), [435](#)

estrutura dos, [429-430](#), [434-437](#)

funções dos, [429](#)

inclusões nos, [42](#), [437f](#), [437-438](#)

organelas dos, [436](#), [435f-437f](#)

síntese de proteínas nos, [435f](#), [436f](#), [437](#)

Hérnia de disco, [138q](#)

Hérnia de hiato, [391q](#)

Heterocromatina, [54](#), [55f](#)

Heteroenxertos, [155q](#)

Hialócitos, [525](#)

Hialômero, [240](#), [242t](#)

Hialuronidase, [73q](#)

Hidrocefalia, [220q](#)

Hidrocortisona (cortisol), [318t](#), [324](#), [327](#)

efeitos na cartilagem, [137t](#)

Hidrogênio, na produção de HCl, [403](#)

Hidrolases ácidas, [35](#)

Hidrolases lisossômicas, [144](#)

Hidroxiapatita de cálcio na dentina, [376](#)

no cimento, [376](#)

no esmalte, [375](#)

no tecido ósseo, [139](#), [154](#)

Hidroxilisina, no colágeno, [115](#)

Hidroxiprolina, no colágeno, [115](#)

Hilo do baço, [301](#)

do linfonodo, [297](#)

do pulmão, [370](#)

do rim, [443](#)

Hímen, [491](#)

Hiperadrenocorticism, [328q](#)

Hiperparatireoidismo, [323q](#)

Hiperplasia do miométrio, [483](#)

do tecido muscular esquelético, [188](#)

Hipertensão crônica essencial, [463q](#)

Hipertireoidismo, [322q](#)

Hipertrofia cardíaca, [183q](#)

do miométrio, [483](#)

do tecido muscular estriado esquelético, [188](#)

zona de, [154](#)

Hipertrofia benigna prostática, [512q](#)

Hipertrofia prostática benigna, [512q](#)

Hipervitaminose A efeitos no tecido ósseo, [158t](#)

efeitos na cartilagem, [137t](#)

Hipoderme, [333](#), [333f](#), [340](#)

Hipófise, [310-317](#)

adeno-hipófise, [310](#), [312-316](#)

controle da secreção da, [310](#), [312](#)

distúrbios da, [317q](#)

estrutura da, [310](#), [311f](#), [312f](#)

neuro-hipófise, [310](#), [311f](#), [316](#)

pars distalis, [311f](#), [315](#), [313t](#), [314f](#)

pars intermedia, [316](#)

pars nervosa, [311f](#), [313t](#), [316](#), [317f](#)

pars tuberalis, [316](#)

suprimento sangüíneo para, [310-312](#), [312f](#)

Hipófise. Veja pituitária.

Hiponíquio, [350](#)

Hipoparatiroidismo, [323q](#)

Hipotálamo, [311f](#), [317q](#)

Hipotireoidismo, [322q](#)

Hipovitaminose A efeitos na cartilagem, [137t](#)

efeitos no tecido ósseo, [158](#), [158t](#)

Hipovitaminose C efeitos na cartilagem, [137t](#)

efeitos no tecido ósseo, [158](#), [158q](#), [158t](#)

Hipovitaminose D efeitos na cartilagem, [137t](#)

efeitos no tecido ósseo, [158](#), [158q](#), [158t](#)

Histamina e permeabilidade capilar, [271](#)

inativação pelos eosinófilos, [235](#), [235q](#)

liberação pelos mastócitos, [122f](#), [123t](#)

na febre do feno, [124q](#)

- na resposta inflamatória, [124](#)
- na secreção de HCl, [402](#)
- produção gástrica de, [398t](#), [402](#)

Histodiferenciação, na odontogênese, [380](#)

Histologia definição, [1](#)
introdução à, [1-10](#)

Histonas nos nucleossomas, [54](#), [57](#)

Histoquímica, [3](#), [5](#)

Homoenxertos, [156q](#)

Hormônio adrenocorticotrópico (ACTH, corticotropina), [313t](#), [315](#), [318t](#), [324](#), [326](#), [328q](#)

Hormônio antidiurético (ADH), [313t](#), [316](#), [317](#)
como neurotransmissor, [208](#)
na formação da urina, [463f](#), [464](#)
na regulação da pressão sanguínea, [264](#)

Hormônio antimülleriano, [499](#)

Hormônio corticotrópico, e contrações uterinas, [483](#)

Hormônio do crescimento. *See* [Somatotrofina](#).

Hormônio estimulador da tireóide (TSH), [313t](#), [316](#), [317](#), [318t](#), [321](#)

Hormônio estimulante de células intersticiais (ICSH), [313t](#), [315](#)

Hormônio estimulante de melanócitos α (α -MSH), [316](#)

Hormônio folículo-estimulante (FSH), [313t](#), [315](#), [316](#)
no desenvolvimento folicular e na ovulação, [471](#), [474](#), [476](#), [477-480](#), [478f](#), [479t](#)
no sistema reprodutor masculino, [504-505](#), [506f](#)

Células foliculares dendríticas, [300](#)
do ovário, [471](#), [472](#), [473t](#)
da tireóide, [319](#), [319f](#), [320-322](#), [320f](#)

Hormônio liberador de corticotrofina (CRH), [312](#), [313t](#), [314](#), [327](#)

Hormônio liberador de gonadotrofinas (GnRH), [471](#), [478](#), [479t](#), [480t](#)

Hormônio liberador de prolactina (PRH, [312](#), [313t](#)

Hormônio liberador de somatotrofina (SRH), [312](#), [313t](#), [314](#)

Hormônio liberador de tireotrofina, [208](#)

Hormônio liberador do hormônio estimulador da tireóide (TRH), [312](#), [313t](#), [315](#)

Hormônio liberador do hormônio luteinizante (HRH), [312](#), [313t](#), [315](#), [471](#), [478](#), [479t](#), [480t](#)

Hormônio lipotrófico, [315](#)

Hormônio luteinizante (LH) como hormônio estimulante de células intersticiais, 316
efeitos fisiológicos do, 315
na ovulação, 471, 475, 477-480, 478f, 479t
no sistema reprodutor masculino, 505, 507f

Hormônio(s) esteróide(s), composição dos, 309
produção dos, pelas glândulas suprenais, 318t, 324, 326-328
na sinalização celular, 20, 21

Hormônio(s), 309-310
adrenocorticotrófico, 313t, 315, 318t, 324, 326, 328q
antidiurético, 208, 313t, 316, 317
na formação da urina, 463f, 464
na regulação da pressão sanguínea, 264
antimülleriano, 499
como neuro-hormônios, 208
corticotrópico e contração uterina, 417
da hipófise, 312, 313t
da paratireóide, 144, 156-157, 318t, 322, 323
da supra-renal, 318t, 324, 326-328
da tireóide, 315, 317, 318t, 320-321, 321f
definição, 309
degradação de, no fígado, 439
do trato digestivo, 397, 398t
efeitos na cartilagem, 136, 137t
efeitos nos ossos, 157
na reabsorção, 144
esteróides, 20, 21, 309, 318t, 324, 326-328
estimulador da tireóide, 313t, 315, 317, 318t, 321
estimulante de células intersticiais, 313t, 315
estimulante de melanócitos α , 316
foliculo-estimulante (FSH), 313t, 315, 316
no desenvolvimento folicular e ovulação, 471, 474, 476-480, 478f, 480t
no sistema reprodutor masculino, 505, 507f
gonadotrópicos, 469
hipotalâmicos de liberação, 208
hipotalâmicos de neurosecreção, 311-312
hormônio liberador do estimulador de tireóide, 312, 313t, 314-315
inibidores, 312
liberador de corticotrofina, 312, 313t, 315, 328
liberador de hormônio luteinizante, 312, 313t, 315, 471, 478, 479t, 480t
liberador de prolactina, 312, 313t
liberador de somatotrofina, 312, 313t, 314
liberador de tireotrofina, 208
lipotrófico, 9
luteinizante, 313t, 315

- na ovulação, [471](#), [475](#), [477-480](#), [478f](#), [479t](#)
- no sistema reprodutor masculino, [505](#), [507f](#)
- na regulação ovariana, [477-480](#), [478f](#), [479t](#), [480t](#)
- na sinalização, [20](#), [21](#)
- no retículo endoplasmático liso, [325-326](#)
- no sistema reprodutor feminino, [477-480](#), [479t](#), [480t](#)
- no sistema reprodutor masculino, [505](#), [507f](#)
- receptores para o hormônio luteinizante, [474](#), [480](#)
- somatotrofina. Veja Somatotropina.

Hormônios da tireóide e tireotrofos, [314](#)

- efeitos fisiológicos dos, [321](#)

- funções dos, [317](#), [318t](#)

- liberação dos, [321](#)

- síntese dos, [320](#), [321f](#)

Hormônios de liberação (fatores de liberação), [312](#)

Hormônios gonadotróficos, [469](#)

Hormônios hipotalâmicos de liberação, [208](#)

Hormônios hipotalâmicos de neurosecreção, [311-312](#)

Hormônios inibidores (fatores inibidores), [312](#)

Humor aquoso, [523](#)

I

Ibuprofeno e úlceras, [404q](#)

Icterícia, [439q](#)

Icterícia hemolítica, [439q](#)

Icterícia obstrutiva, [439q](#)

Íleo, [401t](#). *See also* [Intestino delgado](#).

Ilhotas cerebelares, [221](#)

Ilhotas de Langerhans, [424](#), [424f](#), [426](#), [427t](#), [428f](#), [429t](#)

Ilhotas sangüíneas, [244](#)

Implantação, [488f](#)

Importinas, [54](#)

Impotência, [514q](#)

Impressões digitais, [333](#), [342](#)

Impulso(s) geração e condução de, [202-210](#), [203f](#), [204f](#)
transmissão nas junções neuromusculares, [173-176](#), [174f-177f](#)

Imunocitoquímica direta, [5](#), [5f](#), [6f](#)

Imunogenicidade, [282q](#)

Imunógeno(s), [282](#)

Imunoglobulina A (IgA) secretora, [373](#)

Imunoglobulina D (IgD), [284f](#), [285t](#)

Imunoglobulina E (IgE), [284f](#), [285t](#)

Imunoglobulina G (IgG), [284](#), [284f](#), [285t](#)

Imunoglobulina M (IgM), [284f](#), [285t](#)

Imunoglobulina(s) (Ig), [283-284](#), [284f](#), [285t](#)
de superfície, [283](#), [285t](#)

Imunoglobulina A (IgA), [284f](#), [285t](#)
hepatócitos e, [440](#)
no intestino delgado, [410](#)
secretora, [373](#), [410](#), [421](#)

Imunoglobulinas de superfície, [284](#), [285t](#)

Imunocitoquímica, [5](#), [5f](#), [6f](#)

Inalação, [370](#)

Incisuras de Schmidt-Lanterman, [201](#)

Inclusão, [2](#)

Inclusões citoplasmáticas, [11](#), [42](#), [42t](#), [43f](#)

nos hepatócitos, [42](#), [437](#), [437f](#)

nos neurônios, [191](#), [193](#)

Incontinência urinária, [468q](#)

Indol, [415](#)

Indução na tolerância a drogas, [439q](#)

Inervação. *See* [Suprimento nervoso](#).

Inervação autônoma, das glândulas salivares, [421](#)

Inervação do tubo digestivo pela região sacral da medula espinal, [389](#)

Inervação parassimpática das glândulas salivares, [421](#)

do pulmão, [371](#)

do tubo digestivo, [389](#)

Inervação simpática da polpa dentária, [377](#)

das glândulas salivares, [421](#)

do pulmão, [371](#)

do tubo digestivo, [389](#)

Infarto do miocárdio, [243q](#)

Infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), [200q](#), [294q](#)

Infecção(s) e linfonodos, [300q](#)

Infertilidade masculina, [496q](#)

Infiltração, [2](#)

Influência trófica, [223](#)

Infundíbulo da tuba uterina, [470f](#), [476](#), [481](#)

Inibição da bomba de Na⁺-K⁺ pela ouabaína, [19](#)

Inibidor de tripsina, [425](#)

Inibina no sistema reprodutor feminino, [474](#), [479](#), [479t](#), [480](#)

no sistema reprodutor masculino, [499](#), [505](#), [507f](#)

Insulina, [426-427](#), [427f](#), [428q](#), [429t](#)

Integrinas na fibronectina, [74-75](#)

na matriz extracelular, [74](#), [83](#), [85](#), [85q](#)

no citoplasma, [45f](#), [46](#)

no epitélio, [99f](#), [104](#)

nos capilares, [271](#)

nos hemidesmossomas, [104](#)

nos neutrófilos, [231](#)

Intensidade do som, [357](#)

Intérfase do ciclo celular, [63-64](#), [63f](#), [66f](#)

Interferon(s), [280](#)

Interferon- α (IFN- α), [291t](#)

Interferon- β (IFN- β), [291t](#)

Interferon- γ (IFN- γ) células apresentadoras de antígenos e, [291t](#)
como fator de crescimento hemopoiético, [247t](#)
efeitos no tecido ósseo, [156](#)
na morte mediada por células T helper, [291-293](#), [292f](#), [294](#)
secreção de, pelas células T helper, [289](#)

Interleucina(s) (IL) citocinas como, [280](#)
liberação por mastócitos de, [119](#)
secreção pelas células T helper, [288-289](#)

Interleucina-1 (IL-1)
ceratinócitos e, [342](#)
efeitos no tecido ósseo, [157](#)
na hemopoiese, [247t](#), [254](#)
neutrófilos e, [231](#)
origens e funções da, [291t](#)

Interleucina-10 (IL-10), [247t](#), [248](#), [291t](#), [292](#), [292f](#)

Interleucina-12 (IL-12), [247t](#), [248](#), [291t](#)

Interleucina-2 (IL-2) células T helper e, [292f](#), [293](#), [293f](#)
funções da, [291t](#)
na hemopoiese, [247t](#), [248](#)

Interleucina-3 (IL-3), [247t](#), [248](#)

Interleucina-4 (IL-4), [247t](#), [291t](#), [292f](#)

Interleucina-5 (IL-5) e eosinófilos, [235-236](#), [236q](#)
funções da, [291t](#), [292f](#)
na hemopoiese, [247t](#), [248](#), [254](#)

Interleucina-6 (IL-6) efeitos no tecido ósseo, [157](#)
funções da, [291t](#), [292f](#)
na hemopoiese, [247t](#), [248](#)

Interleucina-7 (IL-7), [247t](#), [248](#)

Interleucina-8 (IL-8), [247t](#)

Interleucina-9 (IL-9), [247t](#)

Interneurônios, [197](#), [217](#)

Internodos das células de Schwann, [201](#)

Internum do eosinófilo, [235](#), [235f](#)

Interoceptores, [517](#)

Interpretação dos cortes microscópicos, [3](#), [4f](#)

Interstício renal, [458](#)

Intestino delgado, [404-412](#)

absorção pelo, [412](#), [413f](#)

atividade imunológica do, [400t](#), [410](#), [411f](#), [412f](#)

atividade secretora do, [411](#)

borda em escova do, [406](#)

camada muscular da mucosa do, [400t-401t](#), [407](#), [409f](#)

células caliciformes do, [406-407](#), [405f](#), [407f](#)

células de Paneth do, [407](#), [407f](#)

células do SNED (enteroendócrinas) e hormônios no, [398t](#), [407](#), [410](#)

células M do, [406](#), [410](#), [411f](#), [412f](#)

células regenerativas do, [405f](#), [4107](#)

células superficiais absorptivas do, [404-406](#), [405f](#), [407f](#), [08f](#)

criptas do Lieberkühn do, [404](#), [405f](#), [407](#), [406f](#), [410f](#)

diferenças regionais no, [409](#)

digestão pelo, [406](#)

distúrbios do, [409q](#)

epitélio do, [400t-401t](#), [404-406](#)

glândulas de Brunner do, [408](#), [407f](#), [409](#)

glândulas do, [400t-401t](#), [410](#)

histofisiologia do, [409-412](#)

histologia do, [400t-401t](#), [404-409](#)

lâmina própria do, [400t-401t](#), [406](#), [406f](#), [407f](#), [409f](#)

microvilos do, [404](#), [405](#)

movimentos do, [406](#)

mucosa do, [404-408](#)

nódulos linfóides do, [405f](#)

placas de Peyer do, [409](#)

plexo mioentérico de Auerbach do, [409](#)

pregas circulares (válvulas de Kerckring) do, [404](#)

quilíferos do, [404](#), [408](#)

serosa (adventícia) do, [400t-401t](#), [409](#)

submucosa do, [400t-401t](#), [407-409](#), [407f](#)

superfície luminal do, [404](#), [404f-407f](#)

suprimento vascular e linfático do, [409](#)

túnica muscular externa do, [400t-401t](#), [408-409](#)

vilos do, [404](#), [404f-407f](#)

Intestino grosso, [413-417](#)

apêndice do, [401t](#), [416](#)

células SNED e hormônios no, [398t](#)

colo do, [401t](#), [413](#), [414q](#), [414f](#), [415f](#), [416f](#)
histologia do, [401t](#)
reto e canal anal, [401t](#), [415-416](#)

Intestinos. *See* [Intestino Delgado](#) e [Intestino Grosso](#).

Íntrons, [60](#), [61](#)

Invaginações da membrana plasmática no epitélio, [104](#)

Involução do timo, [294](#)

Involucrina, [337](#), [342](#)

Iodeto e hormônios da tireóide, [320](#), [321f](#)

Iodopsina, [529](#)

Iodotirosinadsealogenase, [321](#)

Íon sódio como segundo mensageiro, [310](#)

Íons bicarbonato (HCO_3^-)

na produção de HCl, [403](#)

nas trocas gasosas, [369](#)

secreção de, pelo colo, [415](#)

Íons tiocianato, [421](#)

IP₃ (trifosfato de inositol), [20](#), [22](#)

Íris, [521f](#), [524](#)

Isotipos de imunoglobulinas, [286](#)

Istmo da tireóide, [317](#)

dos olidutos, [470f](#), [480](#)

J

Janela oval, [533](#), [534](#), [535f](#), [540f](#), [541](#)

Janela redonda, [533](#), [534](#), [535f](#), [540f](#)

Jejuno, [401t](#), [409](#). *See also* [Intestino delgado](#).

Junção amelo-dentinária (JAD), [376f](#), [380](#)

Junção esclerocorneana, [522](#)

Junções comunicantes (junções tipo gap) do tecido ósseo, [140](#), [142](#), [145](#)

dos capilares, [267-268](#)

do tecido muscular estriado cardíaco, [181](#), [182f](#)

do citoplasma, [20](#)

do epitélio, [99f](#), [103](#), [103f](#), [104q](#)

das glândulas salivares, [421-422](#)

Junções comunicantes. *See also* [Junções tipo gap](#).

Junções de ancoragem, [96](#)

Junções de oclusão, [96](#)

Junções íntimas (de oclusão), [96](#), [99f-101f](#)

dos capilares, [267](#)

Junções miotendinosas, [173](#)

L

Lábio timpânico, 539

Lábio vestibular, 539

Lábios, 373-374

Labirinto cortical, 443

Labirinto membranoso, 534-540, 535f

Labirinto ósseo, 534-540, 535f

Lactação, 492-494, 493f, 494f

Lactoferrina, 373, 421

Lactogênio placentário humano, 479t

Lacunas da cartilagem, 133, 134, 135f

do tecido ósseo, 138-139, 139f, 141f, 142, 154

na implantação, 486

no desenvolvimento placentário, 488-489

Lacunas de Howship, 140f, 143

Lágrima(s), 531

Lamelas anulares, 41

Lamelas concêntricas do tecido ósseo, 147

Lamelas intersticiais, 148

Lamelas ósseas, 146-147, 146f

intersticiais, 148

Lamina A, 47t, 51

Lamina B, 47t, 51

Lâmina basal, 83-84, 83f-84f

da tireóide, 319

do baço, 305

do capilar, 267, 267f, 268f

do corpúsculo renal, 447f

do glomérulo, 446, 449f, 451q

do rim, 444

do tecido muscular, 164

dos túbulos seminíferos, 496-497

Lamina C, 47t, 51

Lâmina densa, 83, 83f

glomerular, 446, 447

Lâmina dentária, [378](#), [378f](#)

Lâmina elástica, das arteríolas, [262](#)

dos vasos sanguíneos, [258](#), [258f](#)

das artérias elásticas, [259](#), [260](#)

das artérias musculares, [261](#), [261f](#), [262](#)

da traquéia, [360](#)

Lâmina espiral limbo da, [539](#)

óssea, [534](#), [538f](#)

Lâmina lúcida, [83](#), [83f](#)

Lâmina nuclear, [51](#)

Lâmina própria atividade imunológica da, [400t](#), [410](#), [411f](#), [412f](#)

da bexiga, [467](#)

da cavidade nasal, [353](#), [355](#)

da traquéia, [359](#)

da uretra, [468](#)

da vagina, [490](#)

da vesícula biliar, [441](#)

definição, [128](#)

do canal anal, [416](#)

do colo, [416](#)

do endométrio, [482](#)

do esôfago, [390](#), [400t](#)

do estômago, [393-399](#), [400t](#)

do intestino delgado, [400t-401t](#), [407](#), [406f](#), [407f](#), [409f](#)

do intestino grosso, [401t](#)

do trato digestivo, [387](#), [400t-401t](#)

do ureter, [466](#)

dos bronquíolos, [362](#), [362f](#)

dos ovidutos, [481](#)

Lâmina rara do glomérulo, [448](#)

Lâmina reticular, [83-84](#), [83f-34f](#)

Lâmina(s) basal(is). *See* [Lâmina Basal](#).

dentária(s), [378](#), [378f](#)

elásticas. *See* [Lâmina elástica](#).

externa(s), [83](#), [162](#), [173](#), [183](#), [185](#), [186f](#)

miocárdica(s), [179](#)

nuclear, [51](#)

óssea(s) espiral(is), [534](#)

sucedânea(s), [379](#)

Laminas nucleares, [46](#), [47t](#)

Laminina hemidesmosomas e, [104-105](#)

- liberação de, pelos capilares, [271](#)
- na matriz extracelular, [75](#), [83](#)
- no citoesqueleto, [45f](#)
- no glomérulo, [448](#)
- no tecido conjuntivo, [115](#)

Lanugo, [346](#)

Laringe, [352t](#), [357](#)

Laringite, [357q](#)

Lei do tudo-ou-nada, [171](#)

Leito capilar, regulação do fluxo sanguíneo no, [269](#), [270f](#)

Leito ungueal, [349f](#), [350](#)

Lente condensadora, [2](#), [4f](#)

Lentes objetivas, [3](#), [4f](#)

Lentes oculares, [4f](#)

Lentes projetoras, [4f](#)

Lentes, do microscópio de projeção, [4f](#)

- condensador, [2](#), [4f](#)

- objetiva, [3](#), [4f](#)

- ocular, [3](#), [4f](#)

Leptina, mutação na, [131q](#)

Leptóteno, [69](#), [500](#)

Leucemia mieloblástica aguda, [255q](#)

- mielogênica aguda, [68q](#)

Leucócito(s), [231-238](#), [232t](#). Veja também tipos específicos de leucócitos.

- no tecido conjuntivo, [126-127](#)

Leucócitos polimorfonucleares. *See* [Neutrófilo\(s\)](#).

Leucotrienos basófilos e, [235-236](#)

- eosinófilos e, [234-235](#)

- liberação pelos mastócitos de, [122](#), [122f](#), [123t](#)

- liberação pelos neutrófilos de, [233-234](#)

- na asma, [362q](#)

- na resposta inflamatória, [124](#)

Ligações cruzadas de desmosina, [81](#)

Ligamento falciforme, [431f](#)

Ligamento largo do útero, [469](#), [470f](#)

Ligamento ovariano, [470f](#)

- Ligamento periodontal, 381f, 382
 - efeitos do escorbuto no, 80f, 81q
 - estrutura e função do, 374f, 375f, 381f, 382
 - polpa dentária e, 377, 377f
- Ligamento redondo, 470f
- Ligamento vocal, 357
- Ligamentos suspensores do cristalino, 521f, 523
- Ligante de osteoprotegerina (OPGL), 143, 157
- Ligante do receptor para ativação do fator nuclear kappa B (RANKL), 140, 142, 143
- Ligante para o receptor de ativação do fator nuclear kappa B (RANKL), 140, 142, 143
- Ligante, 18, 20
 - na endocitose mediata por receptores, 32-33, 34f
- Ligantes hidrofílicos, 20
- Ligantes hidrofóbicos, 20
- Limbo da lâmina espiral, 539
 - do olho, 522
- Linfa, 257, 276
- Linfoblasto B, 245t
- Linfoblasto, 245t
- Linfoblastos T, 245t
- Linfocinas, 238
- Linfócito(s), 237-238, 237f
 - B. *See* Linfócitos B (Células B).
 - características do(s), 232t
 - clonagem de, 283
 - estrutura do(s), 226f, 228f, 237-238, 237f
 - formação do(s), 245t, 255-256
 - funções do(s), 237-238
 - no tecido conjuntivo, 128
 - T. *See* linfócitos T (Células T).
 - tipos de, 237-238
- Linfócitos B (células B), 237-238, 284, 286
 - ativação de, 286
 - características dos, 232t
 - células de memória, 238, 286
 - células efectoras de, 238
 - formação dos, 114f, 246t, 255-256
 - funções dos, 237-238, 284, 286

- imunocompetentes, [255](#), [286](#)
- interação entre células T-helper e, [292](#), [292f](#)
- molécula B7, [292](#), [292f](#)
- no intestino delgado, [411](#), [411f](#)
- vs. células T, [286](#)

Linfócitos B imunocompetentes, [255](#), [286](#)

Linfócitos T (células T), [238](#), [287-289](#), [287t](#)

- características das, [232t](#)
- citotóxicos, [238](#), [281](#), [289](#), [293](#), [292f](#)
- efetores, [238](#), [288-289](#)
- formação dos, [245t](#), [255](#), [256](#), [287](#)
- funções dos, [238](#)
- marcadores de superfície em, [287](#), [287t](#)
- no timo, [295](#), [295f](#)
- tipos de, [288-289](#)
- vs. células B, [286](#)

Linfonodo(s), [297-300](#), [298f](#)

- aumento do(s), [298q](#)
- córtex do(s), [298](#), [298f](#), [299](#)
- disseminação de infecção via, [300q](#)
- estrutura do(s), [297](#), [298f](#)
- histofisiologia do, [300](#)
- localização do(s), [276](#), [297](#)
- medula do(s), [298f](#), [299f](#), [300](#)
- metástase para o(s), [277q](#), [299f](#)
- paracórtex dos, [299](#)
- vascularização do(s), [300](#)

Linfopoiese, [255](#), [256](#)

Língua, [383-386](#), [383f](#)

- corpúsculos gustativos na, [383-386](#), [384f](#), [385f](#)
- papilas na, [384-386](#), [383f](#), [384f](#)

Linha cimentante, [139f](#), [147](#)

Linha densa principal, [202](#)

Linha intraperiódica das células de Schwann, [202](#)

Linha M no tecido muscular esquelético, [164](#), [167](#)

Linha pectinada, [416](#)

Linha primitiva, [488f](#)

Linhagens celulares mielóides, [245](#)

Linhagens de células linfóides, [245](#)

Linhas de Owen, [376](#)

Lipase gástrica, [391](#), [402](#)

Lipase lipoprotéica, [119](#), [121f](#)

Lipase pancreática, [119](#)

Lipase sensível a hormônio, [119](#), [121f](#)

Lipídio(s) emulsificação dos, [411](#), [413f](#)
nas glândulas mamárias, [492-493](#), [494f](#)
no citoplasma, [42](#)
no metabolismo hepático, [438](#)
nos hepatócitos, [437f](#), [438](#)
nos neurônios, [194](#)
transporte de, [119](#), [121f](#)

Lipofuscina no citoplasma, [42](#)
nos neurônios, [193](#)

Lipólise, [327](#)

Lipomas, [131q](#)

Lipoproteína(s) de baixa densidade, [227t](#), [325](#)
de densidade muito baixa, [119](#), [227t](#), [438](#)
plasmáticas, [227t](#)

Lipoproteínas de baixa densidade (LDL), [227t](#), [325](#)

Lipoproteínas de densidade muito baixa (VLDL), [119](#), [227t](#), [438](#)

Lipoproteínas plasmáticas, [227t](#)

Lipossarcomas, [131q](#)

Lisil-hidroxilase, deficiência de, [81q](#)

Lisossomas, [14f](#), [30f](#), [36-37](#), [36f](#)
formação de, [36](#)
nas plaquetas, [239f](#), [240](#), [242t](#)
nos leucócitos, [231](#)
nos neurônios, [102f](#)
transporte de substâncias para, [36-37](#)

Lisozima(s) na cavidade oral, [373](#)
na saliva, [422](#)
no esôfago, [390](#)
no estômago, [399](#)
no fluido lacrimal, [531](#)

Lobo(s) da glândula tireóide, [319](#)
das glândulas, [111](#)
do rim, [443](#)

do timo, [294](#)

Lobo piramidal da tireóide, [319](#)

Lóbulo hepático clássico, [429](#), [430](#), [432f](#)

Lóbulo portal, [430](#), [432f](#)

Lóbulo(s) das glândulas mamárias, [491](#)

das glândulas, [111](#)

do rim, [443](#)

do segmento broncopulmonar, [370](#)

do timo, [295](#), [295f](#)

hepáticos, [430-431](#), [432f](#)

clássicos, [430](#), [432f](#)

Lóbulos testiculares, [495](#), [496f](#)

Locais de contatos das membranas das mitocôndrias, [40](#)

Localização de sinais nucleares, [54](#)

Lubricina, no fluido sinovial, [159](#)

Lúnula, [350](#)

Luteólise, [477](#)

Má absorção, [413q](#)

Macrófago(s), [125](#)

ativados, [125](#)

alveolares, [367](#), [368q](#), [368f](#), [369](#)

inclusões de cristalóides nos, [43](#), [43f](#)

desenvolvimento e distribuição de, [125-126](#), [125f](#), [255](#)

induzidos, [126](#)

fixos, [126](#)

livres, [126](#)

funções dos, [126](#), [237](#)

na medula óssea, [243](#)

residentes no tecido conjuntivo, [124f](#), [125](#)

no sistema imunológico inato, [279-280](#)

no tecido conjuntivo frouxo, [128](#)

nos linfonodos, [298](#)

na fagocitose, [32-33](#), [237](#)

no interstício renal, [458](#)

no baço, [303](#), [304](#), [305f](#)

origem dos, [114f](#), [237](#)

residentes, [126](#)

estrutura dos, [124](#), [124f](#), [237](#)

ativação de células TH¹, [293f](#), [294](#)

interação com células TH¹, [293f](#), [294](#)

de corpo tingível, [296](#)

Mácula do sáculo, [534-535](#), [535f](#), [537f](#)

do utrículo, [534-535](#), [535f](#), [536f](#), [537f](#)

Mácula de adesão, [99f](#), [101](#), [102f](#)

Mácula densa, [447f](#), [454-456](#), [456f](#), [462](#)

Mácula lútea, [521f](#), [526](#)

MALT (tecido linfóide associado a mucosas), [307](#), [307f](#)

Maltase ácida lisossômica, deficiência de, [42t](#)

Mama(s) aréola e mamilo da(s), [494](#)

câncer de, [493q](#)

glândulas mamárias da(s), [491-494](#), [493f](#), [494f](#)

Mamilo, [492](#)

Mamotrofos, [314](#), [315f](#)

Manchete, [503](#)

Manitol, [219q](#)

Manto do nódulo linfóide, [299](#)

Manto mioepicárdico, [179](#)

Marcação com anticorpos, direta e indireta, [5](#), [5f](#), [6f](#)

Marcador CD28, [287t](#), [292](#), [292f](#)

Marcador CD4, [287t](#), [287](#), [289](#), [292](#), [292f](#), [294q](#), [293f](#)

Marcador CD4, [287t](#)

Marcador CD40, [287t](#)

Marcador CD8, [287](#), [287t](#), [292](#), [292f](#)

Marcapasso (nodo sinoatrial), [274f](#), [274](#)

Marginação de neutrófilos, [255](#)

Martelo, [533](#), [533f](#), [541](#)

Mastócitos, [119-124](#)

- ativação e desgranulação do(s), [121](#), [122-123](#), [122f](#)
- desenvolvimento e distribuição dos, [120-121](#)
- na resposta inflamatória, [124](#)
- no tecido conjuntivo frouxo, [128](#)
- mediadores liberados por, [120](#), [123](#), [123t](#)
- de mucosas, [122](#)
- estrutura dos, [114f](#), [119](#), [121f](#)

Matriz extracelular, [31-85](#)

- lâmina basal da, [83-84](#), [83f-84f](#)
- membrana basal da, [83-84](#), [83f](#)
- definição, [71](#)
- distroglicanos, [85](#)
- fibras da, [75-81](#)
 - colágenas, [75-81](#), [76f](#), [77f](#), [78t](#)
 - elásticas, [81-82](#), [81f-82f](#)
- fluxo de fluido na, [71](#), [72f](#)
- glicoproteínas na, [74-75](#)
- glicosaminoglicanos na, [71-72](#), [72f](#), [73t](#)
- substância fundamental da, [71-75](#), [72f](#)
- integrinas na, [85](#)
- lâmina reticular da, [84-85](#), [83f-84f](#)
- da cartilagem, [133](#)
- do tecido conjuntivo, [113](#), [115-116](#)
- proteoglicanos na, [73-74](#), [74f](#)

Matriz interterritorial da cartilagem hialina, [134f](#), [136](#)

Matriz nuclear, [62](#)

Matriz nucleolar, [62](#)

Matriz territorial da cartilagem hialina, [134f](#), [136](#)

Matriz ungueal, [350](#)

Maturação das cisternas, [32](#)

Maturação das fibras do cristalino, [524](#)

Meato auditivo externo, [532](#), [533f](#)

Mecanismo de equilíbrio, [517](#), [541](#)

Mecanismo de feedback, para hormônios, [310](#)
negativo, para glicocorticóides, [328](#)

Mecanorreceptores, [517-520](#)
encapsulados, [342](#), [518f](#), [519-520](#), [519f](#)
complexos neurito-célula de Merkel como, [338](#)
não-encapsulados, [518](#), [518f](#)

Mecanotransdução, [142](#)

Mediastino do testículo, [495](#)

Medula da haste do pêlo, [347](#), [348f](#)
dos linfonodos, [298f](#), [299f](#), [300](#)
das glândulas supra-renais, [318t](#), [324](#), [328-329](#), [328f](#)
ovariana, [477](#)
renal, [443](#), [444](#), [445f-446f](#)
do timo, [295f](#), [296](#), [296f](#)

Medula espinal desenvolvimento da, [189-190](#)
doenças desmielinizantes, [204q](#)
fluido cefalorraquidiano na, [219-220](#), [220q](#), [220t](#)
meninges da, [217-218](#), [218q](#)
regeneração da, [223](#)
substância cinzenta da, [216](#)

Medula óssea, [242-256](#)
amarela, [243](#), [243q](#)
definição, [138](#), [242](#)
estrutura da, [242-243](#)
linfócitos B e, [238](#)
na hematopoiese, [243-256](#)
 pós-natal, [244-256](#), [244f](#), [245t](#)
 pré-natal, [243-244](#)
transplante de, [248q](#)
vermelha, [242](#), [243q](#)

Medula renal, [443](#), [445f-446f](#)

Medulipina, [458](#)

Megacarioblasto, [245t](#), [255](#)

Megacariócito, [242f](#), [245t](#), [254f](#), [255](#)

Megacolo congênito, [190q](#)

Meias-luas serosas, [106](#), [106f](#)
das glândulas salivares, [109f](#), [420f](#), [422](#)

Meiose, [68-70](#)
anormalidades cromossômicas devido à, [70q](#)
divisão equatorial (meiose II), [69f](#), [70](#)
dos ovócitos, [470](#), [472](#), [475](#)
dos espermátócitos, [498f](#), [499-501](#), [500f](#)
divisão reducional (meiose I), [68-69](#), [68f](#)

Melanina da epiderme, [338](#), [339q](#)
no citoplasma, [43](#)
nos neurônios, [191](#), [193](#)

Melanócitos na epiderme, [339](#), [340f](#), [340](#), [347](#)
na íris, [524](#)

Melanoma maligno, [341q](#)

Melanossomas, [338-339](#), [340f](#), [347](#)

Melatonina, [318t](#), [330](#), [330q](#)

Membrana basal, [83-84](#), [83f](#)
da pele, [334f](#), [335](#)

Membrana basilar do ducto coclear, [536](#), [538f](#), [541](#), [542](#)

Membrana citoplasmática. *See also* [Membrana plasmática](#).

Membrana de Bowman, [522](#)

Membrana de Bruch, [523](#), [526](#)

Membrana de Descemet, [521f](#), [522](#)

Membrana de Reissner, [536](#), [538f](#), [539f](#)

Membrana granulosa, [471f](#), [475](#), [475t](#)

Membrana limitante externa da retina, [526f](#)
das células endoteliais, [200-201](#)
interna da retina, [526f](#), [531](#)
interna das células endoteliais, [200-201](#)

Membrana mitocondrial externa, [39f](#), [40](#)

Membrana mitocondrial interna, [39f](#), [40](#)

Membrana nuclear externa, [51](#), [53f](#), [54f](#), [56f](#)

Membrana nuclear interna, [51](#), [53f](#), [54f](#), [56f](#)

Membrana otolítica, [535](#), [536f](#)

Membrana pio-glial, [198](#)

Membrana plasmática, [11-22](#)
 canais iônicos na, [17-19](#)
 composição molecular da, [12-16](#), [16f](#), [17f](#)
 do eritrócito, [229-230](#), [230f](#)
 estrutura da, [12](#), [14f-16f](#)
 funções da, [11](#)
 glicocálice da, [16](#)
 modelo do mosaico fluido da, [14](#), [16f](#)
 moléculas sinalizadoras na, [14](#), [20-21](#)
 proteínas canais na, [17-19](#)
 proteínas carreadoras na, [17](#), [19-20](#)
 proteínas de passagem múltipla na, [14](#), [19](#)
 proteínas integrais (transmembranares) na, [13-14](#), [16f](#)
 proteínas periféricas na, [13](#), [14](#), [16f](#)
 receptores de superfície na, [21-22](#), [21f](#)
 sinalização celular na, [20-22](#)
 tráfego de membranas da, [33](#), [34f](#)
 transporte de proteínas na, [16-19](#), [18f](#)

Membrana plasmática adluminal dos capilares, [270](#), [271](#)

Membrana pós-sináptica, [173](#), [205](#), [205f](#), [207](#)

Membrana pré-sináptica, [174](#), [205](#), [205f](#), [206](#)

Membrana sinovial, [159](#), [159f](#)

Membrana tectórica, [18](#), [538f](#), [539](#)

Membrana timpânica, [532](#), [533](#), [541](#)

Membrana unitária, [12](#)

Membrana vestibular, [536](#), [538f](#), [539f](#)

Membrana vítrea, [346](#), [348f](#)

Membranas fenestradas, [260](#), [261f](#)

Memória imunológica, [282](#), [283](#)

Menarca, [469](#)

Meningeoma(s), [218q](#)

Meninges, [216f](#), [217](#), [218q](#)

Meningite, [218q](#)

Menopausa, [469](#)

Menstruação, [484](#), [485](#)
corpo lúteo da, [476](#), [480](#)

Mercaptanos, [415](#)

Meromiosina pesada, [168f](#), [170](#), [186](#)
leve, [168f](#), [170](#)

Mesaxônios, [196f](#), [202](#), [202f](#)

Mesênquima, [113](#)

Mesentério, [388f](#)

Mesoderma, [113](#), [333](#)

Mesonefro, [472](#)

Mesotélio, [275](#)

Mesovário, [469](#), [470f](#)

Metabolismo de carboidratos, no fígado, [438-440](#), [438f](#)

Metabólitos do fosfatidilinositol, [310](#)

Metacromasia, [2](#)

Metáfase da meiose, [68f](#), [69](#)
nos espermátócitos, [501](#)
nos ovócitos, [475](#)
da mitose, [65-66](#), [66f](#)

Metáfase II, [69f](#), [70](#)

Metáfise, [145](#)

Metaloproteinases, [144](#)

Metamielócito basofílico, [245t](#), [246f](#)

Metamielócito eosinófilo, [245t](#), [246f](#)

Metamielócito neutrofílico, [245t](#), [246f](#), [253t](#)

Metamielócitos, [245t](#), [246f](#), [253t](#)

Metaplasia, [104q](#)

Metaplasia escamosa, [104q](#)

Metarteríolas, [260t](#), [262-263](#), [269](#), [270f](#)

Metástase do câncer de mama, [493q](#)
para linfonodos, [277q](#), [300q](#)

Metildopa, [193](#)

Metotrexato, [68q](#)

Miastenia grave, [176q](#), [370q](#)

Micelas, [411](#), [413f](#)

Microcorpos, [37](#)

Micrófagos. *See* [Neutrófilo\(s\)](#).

Microfibrilas das fibras elásticas, [81-82](#), [82q](#), [82f](#), [83f](#)

Microfilamentos do tecido muscular cardíaco, [181](#)
do citoesqueleto, [14f](#), [43-46](#), [44f-45f](#), [45t](#)
do neurônio, [194](#)
do tecido muscular estriado esquelético, [167-171](#), [165f](#), [166f](#), [168f](#), [169t](#), [170f](#)
do tecido muscular liso, [185-186](#)

Microglia, [126](#), [200](#), [223](#)

Microscopia confocal, [8f](#), [9f](#)
eletrônica, [7-10](#)
óptica, [1-7](#)

Microscopia confocal, [7](#), [8f](#), [9f](#)

Microscopia eletrônica, [4f](#), [7-10](#)

Microscopia eletrônica de transmissão (TEM), [4f](#), [7-9](#)

Microscopia eletrônica de varredura (SEM), [4f](#), [9-10](#)

Microscopia óptica, [1-7](#)
interpretação de cortes microscópicos, [3](#), [4f](#)
microscópio para, [2-3](#), [4f](#)
preparação do tecido para, [1-2](#), [3t](#)
procedimentos avançados de visualização, [3](#), [5-6](#), [5f-8f](#)
técnicas digitais de captura de imagens, [3](#)

Microscópio composto, [2](#), [4f](#)
óptico, [2-3](#), [4f](#)
eletrônico de varredura, [4f](#)
eletrônico de transmissão, [4f](#)

Microtomia na preparação do tecido, [2](#)

Microtúbulo(s) nos axônios, [195](#), [196](#)
nos cílios, [94-95](#), [97f](#), [98f](#)
subunidades de, [94-95](#)
únicos e duplas de, [94](#), [354](#)
no citoplasma, [46-47](#), [47t](#), [48f](#)
nos neurônios, [194](#), [194f](#)
no fuso mitótico, [65f](#), [65](#)

polares, 65

Microvilos do citoplasma, 14f, 36f, 44

do epitélio, 93-94, 93f-96f

do hepatócito, 431-432

das células parietais, 395, 396f

do corpúsculo renal, 447f

do intestino delgado, 404, 405

Mielina oligodendrócitos e, 195f, 198

tubular, 368

Mielinização, 195f, 202

Mieloblasto(s), 245t, 246f, 252f, 253t, 254

Mielócito basofílico, 245t, 246f

Mielócito eosinófilo, 245t, 246f

Mielócito neutrofílico, 245t, 246f, 253t

Mielócitos, 245t, 246f, 253t

Mineralocorticóides, 318t, 325, 326, 327, 21

Mioblastos, 161

Miocárdio, 179, 273, 274f, 274, 275f

Miofibrilas, 161, 184t

organização estrutural das, 164, 167-171, 165f, 166f, 168f, 169t, 170f

Miofibroblastos, 117, 188, 382

Miofilamentos do tecido muscular cardíaco, 181

do tecido muscular esquelético delgados, 161, 167, 167f, 171, 170f

espessos, 161, 167, 167f, 171, 170f

do tecido muscular liso, 185-186

Mioglobina, 161

Miomesina, 167, 169t

Miosina nas glândulas sudoríparas écrinas, 344

no citoplasma, 44, 45t

nos feixes contráteis, 44

nos microvilos epiteliais, 93-94

Miosina II estrutura molecular da, 168f, 169

na formação de vesículas, 32

no citoplasma, 44, 45t

no tecido muscular liso, 186, 187

nos filamentos espessos, 44

do tecido muscular esquelético, 167, 169-171, 169t

Miosina V, no citoplasma, [44](#), [45](#)

Miosina fosfatase, [187](#)

Miostatina, [188](#)

Miotubos, [161](#)

Mitocôndrias, [39-40](#)

- no tecido muscular cardíaco, [179](#), [182f](#)

- associadas a invaginações da membrana plasmática, [104](#)

- membrana interna da(s), [39f](#), [40](#)

- espaço intermembranoso da(s), [39f](#), [40](#)

- matriz das, [40-41](#)

- de hepatócitos, [436](#), [436f](#)

- de neurônios, [191](#)

- origem e replicação das, [41](#)

- membrana externa das, [39f](#), [40](#)

- fosforilação oxidativa nas, [41](#)

- estrutura das, [14f](#), [15f](#), [36f](#), [39f](#)

Mitose, [64](#), [65f](#), [184t](#)

Mixedema, [322q](#)

Modelo do mosaico fluido de estrutura membranar, [14](#), [16f](#)

Modíolo, [534](#)

Molares (dentes acessórios), [374](#), [379](#)

Molécula anfipática, [13](#)

Molécula de adesão intercelular tipo1 (ICAM-I), [233](#)

Molécula receptora de odores, [356](#)

Molécula semelhante à heparina, e formação do coágulo, [240](#)

Moléculas CD (marcadores CD), [287](#), [287t](#)

Moléculas CD3, [290](#)

Moléculas de adesão adesão celular (CAMs), [206](#)
e capilares, [271](#)

Moléculas de histocompatibilidade. *See* [Moléculas do complexo principal de histocompatibilidade \(MHC\)](#).

Moléculas do complexo principal de histocompatibilidade (MHC), [290](#)

- e células natural killer, [281](#), [281q](#)

- e linfócitos T, [287-288](#), [296](#)

- classes de, [288](#), [289](#)

- carreamento de epitopos nas, [290](#)

- síntese pelas células de Langerhans, [390](#)

Moléculas do MHC próprias, [297](#)

Moléculas do MHC. *See* [Moléculas do complexo principal de histocompatibilidade \(MHC\)](#).

Moléculas polares, [20](#)

Moléculas selectina, [231](#), [271](#), [299](#)

Moléculas sinalizadoras, [20-21](#)

 ligação de, a proteoglicanos, [74](#)

 mecanismos de ação de, [20-21](#)

 neurotransmissores como, [208](#)

 receptores para, [14](#)

 secreção por osteoblastos de, [142](#)

Mônades de microtúbulos, [94](#), [354](#)

Monócito(s), [236-237](#)

 características do(s), [232t](#)

 estrutura do(s), [226f](#), [228f](#), [237](#)

 formação dos, [245t](#), [255](#)

 funções do(s), [125](#), [237](#)

 na fagocitose, [32-33](#), [237](#)

Monofosfato cíclico de adenosina (AMPc) como segundo mensageiro, [22](#), [310](#)

 e liberação de gordura, [119](#)

 na sinalização, [18](#), [20](#)

 nos mastócitos, [123](#)

Monofosfato cíclico de guanosina (GMPc), [18](#), [20](#), [310](#)

Monômeros, [285t](#)

Monossomia, [58q](#), [70q](#)

Monoxicarbo-hemoglobina, [229q](#)

Monóxido de carbono, [363](#)

 como neurotransmissor, [208](#)

 envenenamento por, [229q](#)

Montagem, [2](#)

Morfodiferenciação na odontogênese, [379](#)

Morte celular programada, [70](#). *See also* [Apoptose](#).

Mórula, [487](#), [488f](#)

Moscas volantes no olho, [525q](#)

Motilina, [398t](#)

Movimentos circulares, [540](#)

Movimentos lineares, [540](#)

Mucina, [106](#), [358](#), [358f](#), [406](#)

Mucinogênios, [106](#), [110](#), [406](#)

Muco do colo, [415](#)

do estômago, [392](#), [402](#)

do intestino delgado, [358](#), [358f](#), [406](#)

mucina no, [106](#)

solúvel, [402](#)

visível, [392](#), [393](#), [393f](#), [402](#)

Mucopolissacaridoses, [37t](#)

Mucosa anal, [416](#)

da bexiga, [467](#)

da cavidade nasal, [355](#), [356q](#)

da traquéia, [357-358](#), [359f](#)

da vesícula biliar, [440f](#), [441f](#)

do esôfago, [389-390](#), [390f](#)

do estômago, [393-399](#), [392f](#)

do intestino delgado, [404-408](#)

do trato digestivo, [368](#), [388f](#)

do ureter, [466](#)

dos ovidutos, [480-481](#), [481f](#)

especializada na percepção do paladar, [373](#)

mastigatória, [373](#), [383](#)

olfatória, [353f](#)

oral, [373](#), [383](#)

Mudança de classe (de imunoglobulina), [286](#)

Mudança de isotipos, [286](#)

Músculo ciliar, [523](#)

Músculo dilatador da pupila, [521f](#), [524](#)

Músculo eretor do pêlo, [334f](#), [335](#), [342](#), [347](#), [350](#)

Músculo esfíncter anal, [416](#)

da bexiga, [468](#)

da pupila, [521f](#), [524](#)

da uretra, [468](#), [468q](#)

do sistema gastrointestinal, [389](#)

esofágico, [391](#)

Músculo estriado, [161](#), [162f](#)

Músculo genioglosso, [383f](#)

Músculo genioiódico, [383f](#)

Músculo involuntário, [183](#)

Músculo longitudinal do miométrio, [483](#)
do ureter, [466](#)

Músculos da expressão facial, [342](#)

Músculos extrínsecos do olho, [521](#), [521f](#)
da laringe, [357](#)
da língua, [384](#)

Músculos intrínsecos da laringe, [357](#)
da língua, [383f](#), [384](#)

N

Na⁺, Veja entradas para Sódio.

Na⁺-K⁺-ATPase, [19](#), [435](#)

NADPH oxidase, [233](#)

deficiência hereditária de, [234q](#)

Não-disjunção, [70q](#)

Narinas, [351](#)

Nasofaringe, [352t](#), [356](#)

Nebulina, [168f](#), [169](#), [169t](#)

Necrose da camada funcional do endométrio, [485](#)

Néfrons, [445f](#), [44-458](#)

corpúsculos renais dos, [443](#), [445](#), [447f](#), [465t](#)

corticais, [445-446f](#), [444](#), [454t](#)

filtração nos, [460-461](#)

justamedulares, [446f-447f](#), [444](#), [462](#)

ramos delgados das alças de Henle, [452f](#), [453](#), [454](#), [454t](#), [465t](#)

túbulos distais dos, [454-456](#), [455f](#)

contorcidos, [446f](#), [452f](#), [454](#), [455f](#), [465t](#)

túbulos proximais dos, [447f](#), [451-453](#), [452f](#), [453f](#), [465t](#)

contorcidos, [446f](#), [451-452](#), [452f](#)

reabsorção nos, [461](#)

Nefrose lipóide, [451q](#)

Nervo acústico (vestibulococlear), [533f](#), [534](#), [537f](#), [540f](#), [541](#)

Nervo coclear, [538f](#)

Nervo facial, [533f](#)

Nervo óptico, [521f](#)

Nervo vago, [389](#)

Nervo vestibulococlear, [533f](#), [534](#), [537f](#), [540f](#), [541](#)

Nervo(s) classificação funcional dos, [211](#), [211t](#)

regeneração dos, [221-223](#)

Nervos cranianos, [211](#), [215](#)

Nervos espinais, [210-211](#)

Nervos esplâncnicos colinérgicos, [328](#)

Nervos esplâncnicos pré-ganglionares simpáticos, [328](#)

- Nervos periféricos, [210](#), [210f](#)
- Nervos periféricos mistos, [210](#)
- Nervos vasomotores, [259](#), [264](#)
- Neuroblastoma, [197q](#)
- Neuroepitélio, [189](#)
- Neurofibrilas, [194](#)
- Neurofilamentos, [46](#), [194](#)
- Neurofisina, [316](#), [317](#)
- Neuróglio, [197-202](#), [198f](#), [199f](#)
 - astrócitos, [197](#), [199f](#), [198](#)
 - células endoteliais, [196](#), [211](#)
 - definição, [189](#)
 - microglia, [126](#), [200](#), [223](#)
 - oligodendrócitos, [195f](#), [198-199](#), [200f](#)
- Neuro-hormônios, [208](#)
- Neuroipófise, [311f](#), [316-317](#), [317f](#)
- Neuromoduladores, [208](#)
- Neurônio(s), [190-197](#)
 - axônio do(s), [195-197](#), [195f](#), [196f](#)
 - amielínicos, [195](#), [196f](#), [202](#)
 - das células olfatórias, [354](#)
 - definição, [190](#), [192f](#)
 - dos nervos parassimpáticos, [215](#)
 - hipotalâmico(s), [311](#)
 - mielínico(s), [195](#), [195f](#), [196f](#)
 - na junção neuromuscular, [173](#)
 - tipo Ib, [179](#)
 - bipolares, [193f](#), [197](#)
 - na retina, [526f](#), [529](#)
 - citoesqueleto do(s), [194](#)
 - classificação do(s), [191](#), [193f](#), [197](#)
 - corpo celular (soma) do(s), [190](#), [190f](#), [191-194](#), [191f](#), [211](#), [216](#)
 - de Purkinje, [193f](#)
 - dendritos do, [190](#), [192f](#), [194f](#)
 - estrutura e função do(s), [190-191](#), [190f-193f](#)
 - inclusões no(s), [191](#), [193](#)
 - interneurônios, [197](#), [217](#)
 - motor(es) (eferente(s)), [193](#), [193f](#), [197](#)
 - motor(es) tipo γ , [177](#), [178f](#), [179q](#)
 - motores tipo α , [173](#), [177](#), [178f](#)

- multipolares, 193f, 197
- piramidais, 193f
- plasticidade do(s), 223-224
- pós-ganglionares, 212, 214f, 215, 331
- pré-ganglionares, 211-212, 214f, 215
- receptores do(s), 189, 205
- sensitivos (aférentes), 173, 197
- unipolar (pseudo-unipolar), 193f, 197

Neurônios aférentes, 197

Neurônios bipolares, 193f, 197

na retina, 526f, 529

Neurônios eférentes. Veja Neurônios motores.

- Neurônios internúnciais, 217

- Neurônios piramidais, 193f

- Neuropeptídeos, 208, 208t

- Neurópilo, 216, 216f

- Neurotensina, 208

- Neurotoxina(s), 176q

 - derivadas de eosinófilos, 235

- Neurotransmissor(es), 208-209, 208t

 - doenças dos, 209q

 - excitatórios e inibitórios, 18

 - grupos e funções do(s), 208, 208t

 - ligação a receptores acoplados a canais iônicos, 205

 - nas sinapses, 205

 - nas vesículas sinápticas, 206

- Neurotransmissores excitatórios, 18

- Neurotransmissores inibitórios, 18

- Neurotrofinas, 224

- Neutrófilo em bastão, 253t

- Neutrófilo(s), 231-234

 - características dos, 232t

 - estrutura dos, 226f, 228f, 231, 233f

 - formação dos, 245t, 246f, 252f, 253t

 - funções dos, 128, 231, 233, 234f

 - grânulos dos, 231, 232t, 233

 - marginação dos, 255

 - na fagocitose, 32-33, 128, 233, 234f

 - no sistema imunológico inato, 281

 - origem dos, 114f

- Nexina, 94

- Nexus. *See* Junções comunicantes.

- Nicotinamida adenina dinucleotídeo (NADH), 41

Nó do esmalte, nó, 379
Nociceptores, 517, 520
Nodo atrioventricular (AV), 274f, 274
Nodo sinoatrial, 274f, 274
Nodos de Ranvier, 192f, 198, 201, 201f, 210
Nódulos linfóide, 298-299, 298f, 299f
 da tonsila faríngea, 307, 307f
 do baço, 301f, 303
 do intestino delgado, 405f
 do trato digestivo, 388f
Noorepinefrina como neurotransmissor, 208, 208t
 liberação de pela medula da supra-renal, 329
 pelos pinealócitos, 330
 pelos vasos sanguíneos, 259
 na liberação de gorduras, 119
 na regulação da pressão sangüínea, 318t
 no sistema nervoso autônomo, 213
 no tecido muscular liso, 187
 produção de, 324, 328, 330
Nucleação heterogênea, 154
Núcleo pulposo, 138, 138q
Núcleo supra-óptico, 311f, 316
Núcleo(s) da célula, 15f, 51-70
 cromatina no, 54, 60-63, 57f
 da substância branca, 216
 das células musculares, 184t
 do tecido muscular liso, 164, 184t, 186f
 dos neurônios, 191, 191f
Nucléolo, 14f, 15f, 51, 52f, 53f, 54f, 62-63, 63q
Nucleoplasma, 51, 62
Nucleoporinas, 54
Núcleos paraventriculares, 311f, 316
Núcleos visceromotores, 213
Nucleossomas, 54
Nucleotídeo(s), 59-60
Nutrição e crescimento ósseo, 158, 158q, 158t

Obesidade, [132q](#)

Obesidade hipercelular, [132q](#)

Obesidade hipertrófica, [132q](#)

Ocitocina como neurotransmissor, [208](#)

e contrações uterinas, [479t](#), [483](#)

e reflexo da ejeção de leite, [188](#), [479t](#), [494](#)

funções da, [313t](#), [317](#)

neurosecreção da, [316](#)

Ocludinas, [97](#)

Odontoblasto(s), [376](#), [377](#), [380f](#), [380](#), [381](#)

Odontoclastos, [377](#)

Odontogênese, [377-382](#), [378f](#)

Olho(s), [520-531](#), [521f](#)

estruturas acessórias do(s), [521f](#), [531](#)

globo ocular, [521](#)

coróide do(s), [521f](#), [523](#)

corpo ciliar do(s), [521f](#), [523](#)

conjuntiva do(s), [521f](#), [531](#)

córnea do(s), [521f](#), [522](#)

distúrbios do(s), [523q](#), [524q](#), [527q](#), [531q](#)

desenvolvimento embrionário do(s), [520](#), [521f](#)

músculos extrínsecos do(s), [521](#), [521f](#)

moscas volantes no(s), [525q](#)

íris do(s), [521f](#), [523-524](#)

aparelho lacrimal do(s), [521](#), [531](#)

cristalino do(s), [521f](#), [524](#), [525f](#)

retina (túnica nervosa) do(s), [521f](#), [526f-528f](#), [530f](#), [532f](#)

esclera do(s), [521-522](#), [521f](#)

túnica fibrosa do(s), [521-522](#), [521f](#)

túnica vascular do(s), [521f](#), [522-524](#)

corpo vítreo do(s), [521f](#), [525](#)

Olidutos, [470f](#), [481](#), [482f](#)

Oligodendrócitos interfasciculares, [198](#)

Oligodendrócitos satélites, [199](#)

Oligodendrócitos, [195f](#), [198-199](#), [200f](#), [202](#)

Oligodendrogliomas, [197q](#)

Oncogenes, [63](#), [68q](#)

Onda de despolarização, [205](#)

Ondas peristálticas, [411](#)

Opacidade vítrea, [525q](#)

Opsina, [528](#)

Opsoninas, [285t](#)

Opsonização, [305](#)

Ora serrata, [521f](#), [525](#)

Orceína (corante para fibras elásticas), [3t](#)

Organela(s), [11-41](#), [14f](#), [15f](#)
 aparelho de Golgi como, [14f](#), [15f](#), [27-32](#), [28f-30f](#)
 definição, [11](#)
 do tecido muscular cardíaco, [183](#)
 endossomas como, [30f](#), [33-35](#), [36f](#)
 lamelas anulares como, [41](#)
 lisossomas como, [14f](#), [36-37](#), [38f](#), [231](#), [240](#), [242t](#)
 membrana plasmática como, [11-22](#), [15f](#), [16f](#), [17f](#)
 mitocôndrias como. *See* [Mitocôndrias](#).
 peroxissomas como, [37](#), [38f](#)
 polirribossomas como, [24](#)
 proteassomas como, [38-39](#), [290](#)
 retículo endoplasmático como. *See* [Retículo endoplasmático](#).
 ribossomas como, [22](#), [25-26](#)

Organizadores de procentríolos, [96](#)

Órgão de Corti, [538f](#), [539](#), [539f](#), [541](#)
 células de sustentação do, [538f](#), [539-540](#)
 células neuroepiteliais do, [538f](#), [540](#)

Órgão do esmalte, [378f](#), [379](#)

Órgão(s), [11](#), [87](#)

Órgãos efetores, [212](#)

Órgãos fotossensoriais, [520](#)

Órgãos linfóides, [294-307](#)
 baço como, [300-307](#), [301f](#), [302f](#)
 linfonodos como, [297-300](#), [298f](#)
 primários (centrais), [282](#), [294](#)
 secundários (periféricos), [282](#), [294](#)
 tecido linfóide associado a mucosas como, [307-308](#)
 tecido linfóide associado ao tubo digestivo, [305-307](#), [306f](#)

tecido linfóide associado aos brônquios, [307](#)
timo como, [294-297](#), [295f](#), [297q](#)
tonsilas, [307](#), [307f](#), [308](#)

Órgãos tendinosos de Golgi, [175-176](#), [179](#), [179q](#), [518f](#), [520](#)

Ossículos, [533](#), [533f](#), [541](#)

Ossificação centro primário de, [148](#), [149-150](#), [151t](#), [152f](#), [153f](#)
centros secundários de, [150f](#), [151t](#), [151](#)
endocondral, [133](#), [149-152](#), [151t](#), [150f-153f](#)
intramembranosa, [133](#), [148](#), [149f](#), [150f](#)
zona de, [152](#)

Osso alveolar, [382](#)

Osso hióide, [383f](#)

Osteoblastos, [138](#), [140](#), [141f](#), [142](#)
fatores na membrana plasmática dos, [142](#)
fosfatase alcalina nos, [142q](#)
na calcificação do tecido ósseo, [152](#)
na ossificação endocondral, [149](#), [151t](#)
na ossificação intramembranosa, [148](#), [149f](#)
origens dos, [114f](#)

Osteocalcina, [140](#)

Osteócitos, [114f](#), [139](#), [138f](#), [139f](#), [140](#), [141f](#), [142](#)

Osteoclasto(s), [142-143](#)
mecanismos de reabsorção óssea dos, [144](#), [145f](#)
morfologia, do, [114f](#), [140f](#), [142-144](#), [144f](#)
na ossificação endocondral, [151t](#)
níveis de cálcio e, [157](#)
no sistema mononuclear fagocitário, [125](#)

Osteogênese. *See* [Ossificação](#).

Osteóide, [140](#), [149f](#), [153](#)

Osteomalacia, [158q](#), [158t](#)

Ósteon(s), [146f](#), [147-148](#), [148f](#)

Osteonectina, [75](#), [115](#), [140](#), [153](#)

Osteopontina, [140](#)

Osteoporose, [144q](#), [157q](#)

Osteoprotegerina (OPG), [142](#), [143](#), [157](#)

Otite média, [542q](#)

Otólito(s), [535](#), [536f](#), [537f](#), [540](#)

Otosclerose, [542q](#)

Ouvido, [531-542](#), [533f](#)

labirinto ósseo no, [534-542](#), [535f](#)

cóclea do, [533f](#), [534](#), [535f](#), [538f](#)

ducto coclear do, [536](#), [538-540](#), [539f](#)

função coclear do, [541-542](#), [540f](#)

externo, [532-533](#), [533f](#)

interno, [534-542](#), [538f](#)

labirinto membranoso do, [534-540](#), [535f](#)

médio, [533-534](#), [533f](#)

órgão de Corti do, [538f](#), [539](#), [539f](#)

sáculo e utrículo do, [535f](#), [535](#), [536f](#), [537f](#)

ductos semicirculares do, [535f](#), [535-536](#)

função vestibular do, [540](#)

Ovário(s), [469-481](#), [470f](#)

córtex do, [469-477](#), [471f](#), [472f](#)

medula do, [477](#)

Ovócitos primários, [470](#), [472](#), [472f](#), [473t](#)

secundários, [475](#)

Ovogônias, [469-470](#)

Ovulação, [475-476](#)

Óvulo, [487](#)

Oxidases microsossomiais de função mista, [439](#)

Óxido nítrico (NO) como neurotransmissor, [209](#)

inibição da agregação plaquetária pelo, [240](#)

na ereção peniana, [513](#), [515q](#)

na sinalização, [20](#)

na vasodilatação, [264](#)

nas trocas gasosas, [369-370](#)

Oxiemoglobina, [228](#), [369](#)

P

Palato, [383](#)

Palato duro, [383](#)

Palato mole, [383](#)

Pálpebras, [531](#)

Pâncreas, [422-428](#)

distúrbios do, [426q](#), [428q](#), [429t](#)

endócrino, [424f](#), [426-428](#), [426f](#), [427t](#), [428q](#), [428f](#), [429t](#)

exócrino, [424f](#), [425](#), [425f](#)

Pancreatite aguda, [426q](#)

Pancreozimina, [425](#)

Panículo adiposo, [333](#)

Papa leucocitária, [225](#)

Papila(s) dentária, [379](#)

dérmicas, [333](#), [336f](#), [340-341](#), [342](#), [346](#)

duodenal (de Vater), [409](#), [425](#)

linguais, [384-386](#), [383f](#), [384f](#)

renal, [443](#)

Papilas circunvaladas, [383f](#), [385](#)

Papilas filiformes, [383f](#), [384](#)

Papilas foliadas, [385](#)

Papilas fungiformes, [383f](#), [384f](#), [384](#)

Papilomavírus, [341q](#)

Paquíteno, [69](#), [500](#)

Paracórtex dos linfonodos, [298f](#), [299](#), [299f](#)

Paraformaldeído, como fixador, [9](#)

Paraqueratinização da gengiva, [382](#)

Paratormônio (PTH) e tecido ósseo, [144](#), [323](#)

efeito fisiológico do, [323](#)

na regulação sanguínea do cálcio, [323](#)

síntese do, [322](#)

Parênquima da glândula, [105](#)

Pares de microtúbulos, [94](#), [354](#)

Pars distalis da adenoipófise, [311f](#), [312-316](#), [313t](#), [314f](#)

Pars intermedia da adenoipófise, [316](#)

Pars nervosa da neuroipófise, [311f](#), [313t](#), [316-317](#), [317f](#)

Pars tuberalis da adeno-hipófise, [316](#)

Parte ciliar da retina, [5f](#),

Parte fibrosa do nucléolo, [62](#)

Parte granulosa do nucléolo, [62](#)

Partícula de reconhecimento do sinal (SRP), [25-26](#), [27f](#)

Partículas de ribonucleoproteínas (RNPs), [61](#)

- mensageiras (mRNP), [60](#)
- nucleares heterogêneas (hnRNPs), [60](#), [62](#)
- nucleares pequenas (snRNPs), [60](#), [62](#)

Partículas de ribonucleoproteínas nucleares heterogêneas (hnRNPs), [60](#), [62](#)

Partículas β de glicogênio, [436](#)

Peça de conexão do espermatozóide, [503](#)

Peça intermediária do espermatozóide, [502f](#), [503](#)

Peça principal do espermatozóide, [502f](#), [503](#), [504](#)

Peça terminal do espermatozóide, [502f](#), [503](#)

Pedicelos dos astrócitos, [198](#)

- dos podócitos, [448](#), [449f](#), [451f](#)

Pedículo da célula caliciforme, [358](#)

Pedículo de conexão do bastonete, [527](#)

Pedículo hipofisário, [311f](#)

Pele, [333-346](#). *See also* [Tegumento](#).

- delgada, [334f](#), [335](#)
- derme da, [333](#), [340-341](#)
- epiderme da. *See* [Epiderme](#).
- espessa, [334-335](#), [334f](#), [335t](#), [336f](#)
- estrutura da, [333](#), [334f](#), [335t](#)
- funções da, [333](#)
- glândulas da, [333](#), [342-345](#)
- hipoderme, [333](#), [334f](#), [340](#)
- histofisiologia da, [342-343](#)

Pêlo(s), [334f](#), [345-350](#)

- em baqueta (telogênico), [350](#)
- fases de crescimento dos, [350](#)
- histofisiologia dos, [349f](#), [350](#)
- matriz do, [346](#)

músculos eretores dos, [334f](#), [335](#), [342](#), [347](#), [350](#)
tipos de, [345-346](#)

Pêlos gustativos, [386](#)

Pêlos telogênicos (em clava), [350](#)

Pêlos terminais, [346](#)

Pelve renal, [443](#), [445f](#), [466](#)

Pênfigo vulgar, [101q](#)

Pênis, [495](#), [496f](#), [513-515](#), [513f](#)

Pepsina, [391](#), [402](#)

Pepsinogênio, [390](#), [396](#), [402](#)

Peptidase sinal, [26](#), [27f](#)

Peptídeo inibidor gástrico (GIP), [398t](#)

Peptídeo intestinal vasoativo, [208](#), [398t](#)

Peptídeo natriurético atrial (ANP), [181f](#), [275](#), [275f](#)

Peptídeo sinal, [25](#)

Peptídeos antimicrobianos, [280](#)

Peptídeos gastrointestinais, [208](#)

Peptídeos opióides, [208](#), [208t](#)

Peptidil-transferase, [24](#)

Pequenas moléculas transmissoras, [208](#), [208t](#)

Pequenas partículas de ribonucleoproteína nuclear (snRNPs), [60](#), [62](#)

Pequenos lábios, [491](#)

Perda de audição, [541q](#), [542q](#)

Perforinas, [293](#), [293f](#)

Pericárdio, [275](#)

Pericardite, [275q](#)

Pericário, [190](#), [190f](#), [191-194](#), [191f](#)

Pericitos nas vênulas pós-capilares, [272](#), [272f](#)

no tecido conjuntivo, [115f](#), [117](#)

nos capilares, [258](#), [267](#), [267f](#), [268f](#)

Pericôndrio estrutura do, [133](#), [134f](#)

folhetos externo e interno do, [134](#)

na cartilagem, [133](#), [135t](#)

na ossificação endocondral, [149](#), [151t](#)

Pericrânio, [146](#)

Perilíngua, [534](#), [541](#)

Perimísio, [161](#), [163f](#)

Perineuro, [210](#), [210f](#)

Período refratário dos canais voltagemdependentes, [17](#), [203](#)

Periósteo, [138](#), [145](#)

Peristalse, [389](#), [402](#), [411](#), [509](#)

Perlecano, [83](#)

Permanganato de potássio, como fixador, [9](#)

Peroxidase do rábano, [196](#)

Peróxido de hidrogênio (H₂O₂), [38](#), [233](#), [234f](#), [235](#)

Peróxido de glutathiona, [233](#)

Peroxissomas, [37](#), [38f](#)

Pés vasculares dos astrócitos, [198](#)

Pessoa hiperalérgica, [124q](#)

Pia-aracnóide, [218](#)

Pia-máter, [216f](#), [218](#)

Pigmento(s), no citoplasma, [42](#)

Pigmentos contendo ferro, [193](#)

Pilha de Golgi, [27](#)

Píloro, [391](#), [399](#), [399f](#), [400t](#)

Pinealócitos, [330](#), [331f](#), [331](#)

Pinocitose, [32](#), [34f](#)

Pirâmides renais, [443](#), [445f](#)

Pirimidinas, [59](#)

Pituíctos, [317](#), [317f](#)

Placa coriônica, [487](#)

Placa da metáfase, [66](#)

Placa limitante de hepatócitos, [430](#), [431f](#), [432](#), [432f](#)

Placa neural, [189](#)

Placa ungueal, [350](#)

Placas de Peyer, [306f](#), [307](#), [409](#)

Placas em peneira, [432](#)

Placas limitantes do fígado, [430](#), [431f](#), [432](#), [432f](#)

Placas motoras, [173](#)

Placas tarsais, [531](#)

Placas(s) da bexiga, [467](#)
de ancoragem da lâmina reticular, [82f-84f](#)
dos hemidesmosomas, [104](#), [104f](#)

Planura estriada, [93](#)

Plaqueta(s), [240-242](#)
adesão das, [240](#)
agregação das, [240-241](#), [241f](#)
anormalidades das, [243q](#)
ativação das, [240](#), [243](#)
estrutura das, [226f](#), [228f](#), [240](#), [239f](#), [240f](#)
formação de, [242f](#), [255](#), [254f](#)
função das, [240-241](#), [242f](#), [243](#)
túbulos e grânulos das, [239f](#), [240](#), [242t](#)

Plaquinhas, [46](#)

Plasma, [225](#), [226](#), [227t](#)

Plasmalema. *See* [Membrana plasmática](#).

Plasmina, [242](#)

Plasmócitos estrutura e função dos, [126](#), [126f](#)
na resposta imunológica, [238](#), [283](#), [286](#), [291](#)
nos nódulos linfóides, [299](#)

Plasticidade neuronal, [223-224](#)

Plectina, [46](#)

Pleura, [370](#)

Pleura parietal, [370](#)

Pleura visceral, [370](#)

Plexo capilar da hipófise, [311-312](#), [312f](#)
peribiliar, [430](#)

Plexo coróide, [200](#), [217f](#), [219](#)

Plexo de Auerbach do sistema nervoso parassimpático, [190](#), [215-216](#)
mioentérico, [388](#), [389](#), [409](#)

Plexo de Meissner, do trato digestivo, [387](#), [389](#), [407](#)
do sistema nervoso parassimpático, [215-216](#)

Plexo de Raschkow, [377](#)

Plexo linfático submucoso, [409](#)

Plexo mioentérico, [411](#). *See also* [Plexo de Auerbach](#).

Plexo pampiniforme de veias, [496](#)

Plexo subcapsular, [324](#)

Plexo submucoso (de Meissner) do sistema nervoso parassimpático, [215-216](#)
do trato digestivo, [387](#), [389](#), [408](#)

Plexo vascular submucoso, [409](#)

Plexo(s). Veja Plexos específicos, p. ex., plexo de Auerbach.

Ploidia, [58](#), [58f](#)

Pneumócitos tipo I, [366](#), [366f](#)
tipo II, [366-367](#), [367f](#)

Podocalixina, [448](#)

Podócitos, [444](#), [447f-450f](#), [456f](#)

Podoendina, [448](#)

Polarização, [203](#)

Policitemia secundária, [251q](#)

Polidipsia, [428q](#)

Polifagia, [428q](#)

Polifosfoinosital, [43](#)

Polimerização nos microtúbulos, [47-48](#)
interrupção da, [48q](#)

Poliomielite, [370q](#)

Polipeptídeo pancreático, [398t](#)

Polipeptídeos, em hormônios, [309](#)

Polirribossomas, [25](#), [25f](#)

Polispermia, [486](#)

Polissomas, [25](#), [25f](#)

Pólo urinário do corpúsculo renal, [444](#), [447f](#), [451](#)

Pólo vascular do corpúsculo renal, [444](#), [447f](#)

Polpa dentária, [375f](#), [377](#), [377q](#), [377f](#)

esplênica branca, [298f](#), [301f-303f](#), [302](#), [303](#)
vermelha, [298f](#), [301f](#), [302](#), [303](#), [303f](#), [304f](#)

Pontes citoplasmáticas, [500f](#), [501](#)

Pontes intercelulares, [336](#)

Ponto de verificação, [64](#)

Pontos lacrimais, [532](#)

Porção condutora do sistema respiratório, [351-353](#), [352t](#)

Porção contorcida do túbulo distal, [446f](#), [452f](#), [454](#), [455](#), [455f](#), [465t](#)
do túbulo proximal, [446f](#), [451-452](#), [452f](#)

Porção reta do túbulo distal, [452](#), [454](#), [462](#), [465t](#)
do túbulo proximal, [451](#), [452f](#), [465t](#)

Porção secretora das glândulas salivares, [419-420](#), [420f](#)
do pâncreas, [425](#), [425f](#)

Porinas, [40](#)

Poros gustativo, [384f](#), [385f](#), [386](#)

Poros sudoríparo, [334f](#), [343](#)

Poros(s) nuclear(es), [51-54](#), [53f-55f](#)

Poros(s) alveolar (de Kohn), [365f](#), [365](#)
dos capilares, [268-269](#)
gustativos, [384f](#), [385f](#), [386](#)
nucleares, [53f-55f](#)
sudoríparos, [334f](#), [343](#)

Porta do fígado, [430](#)

Portão, [17](#)

Portão de ativação, [203](#)

Portão de inativação, [203](#)

Posição inativa de canais voltagemdependentes, [17](#)

Potássio (K⁺), na produção de HCl, [403](#)

Potencial de ação ciclo do, [205](#)
do tecido muscular cardíaco, [183](#)
do tecido muscular esquelético, [174-183](#)
mecanismo do, [203-204](#), [204f](#)

Potencial de ação do nervo inativo-25 (SNAP-25), [207](#)

Potencial de repouso, [174](#), [203](#), [203f](#)

Potencial pós-sináptico excitatório e inibitório, [205](#)

Pré-adipócitos, [132](#)

Prega marginal do capilar, [267](#)

Prega vocal, [357](#)

Pregas circulares, [404](#)

Pregas da tonsila faríngea, [308](#)

Pregas juncionais, [173](#), [176f](#)

Pregas ungueais, [350](#)

Pregas vestibulares da laringe, [357](#)

Preparação de tecidos para microscopia óptica, [1-2](#), [3t](#)

Pré-pró-colágeno, [79](#), [79f](#)

Pré-pró-insulina, [426](#)

Pré-pró-paratormônio, [323](#)

Prepúcio, [513](#)

Presbiopia, [524q](#)

Pressão coloidosmótica, [226](#)

Pressão sangüínea arterial, [264-265](#), [265q](#)

Primeiro corpúsculo polar, [475](#)

Prismas (bastões) do esmalte, [375](#), [526f](#), [527f](#), [527](#), [530f](#)

Procentríolo, [49](#)

Processos ciliares, [521f](#), [523](#)

Processos de Tomes, [380](#)

Pró-colágeno, [79f](#), [80](#)

Pró-colágenopeptidases, [79f](#), [80](#)

Produção de leite, [492](#), [493](#)

Proeminência espiral do ducto coclear, [538-539](#), [538f](#)

Proeritroblasto, [246f](#), [248f-250f](#), [251t](#), [252](#)

Prófase II do ciclo celular, [69f](#), [70](#)

Prófase, do ciclo celular da meiose, [68f](#), [69](#)
 nos espermátócitos, [500](#)
 nos ovócitos, [470](#), [472](#)
da mitose, [66f](#)

Profilina, [43](#)

Progesterona e glândula cervicais, 484
na lactação, 492
no ciclo menstrual, 484, 485f
no desenvolvimento da glândula mamária, 491
no desenvolvimento folicular, 474, 476
no desenvolvimento placentário, 489
no sistema reprodutor feminino, 479t, 480, 484

Pró-insulina, 426

Projeção densa pré-sináptica, 205f

Prolactina na pars distalis, 313t, 314
na produção de leite, 492, 493
no desenvolvimento da glândula mamária, 492
síntese de, 489

Prolina na elastina, 116
no colágeno, 116
tritiada, 5-6, 7f

Prolongamento falângico, 539

Prolongamento odontoblástico, 376, 380

Prometáfase do ciclo celular, 65f, 65, 66f

Promielócitos, 245t, 246f, 253t

Promonócito, 245t, 255

Promotor central, 59

Pronúcleo feminino, 487
masculino, 487

Pró-opiomelanocortina (POMC), 316

Pró-paratormônio, 323

Pró-peptídeos, 79, 79f

Pró-plaquetas, 255

Propriocepção, 179q

Prostaciclina e formação do coágulo, 240
liberação pelos capilares, 271

Prostaglandinas e contrações uterinas, 483
inibição da liberação do HCl, 403
liberação pelos mastócitos, 120, 122-123, 122f, 123t
na resposta inflamatória, 124
produção pela placenta, 489

Próstata, 496f, 511, 511f, 512f

Proteases na resposta inflamatória, 124

nos mastócitos, 120, 123t

Proteases neutras na resposta inflamatória, 124

nos mastócitos, 120, 123t

Proteassomas, 38-39

Proteína(s) associadas a microtúbulos, 48-49, 48f

associadas ao tecido muscular esquelético, 169t

banda, 3, 227, 229, 230f

banda 4.1, 229, 230f

básica principal, 235

C, 167, 169

canais, 17-19

Cap Z, 169, 169t

carreadoras, 17, 19-20

C-reativa, 265q

da coagulação, 227t

da via de secreção regulada, transporte de, 30f, 31

de ancoragem, 23, 27, 101

de capeamento, 43

de grupamentos de diferenciação (CD), 287, 287t

de ligação à actina, 43-44, 45t

de ligação a androgênio, 499, 505, 507f

de ligação a Ran, 52, 54, 56f

de ligação ao CRE (CREB), 22

de ligação transmembranares, 85, 100, 103

de passagem múltipla, 14, 19

de revestimento de vesículas, 207

de secreção, transporte de, 30f, 31

de Tamm-Horsfall, 455

de transporte pela membrana, 16-19, 18f

do complemento. *See* Proteínas do complemento.

do poro, 23, 27

endógenas, 290

eosinofílica catiônica, 235

exógenas, 290

fibrilar ácida glial, 46

G

complexo hormônio-receptor e, 310

receptores ligados a, 21-22, 21f

tipos de, 21

via de sinalização, 21-22, 21f

glicoproteínas, *See* Glicoproteína(s).

integrais (transmembranares), 13-14, 16f, 23-24,

invariante associada ao MHC classe II (CLIP), 290

J, 285t

lipoproteínas. *See* [Lipoproteína\(s\)](#).

lisossômicas, transporte de, [30-31](#), [31f](#)

morfogenética óssea, [140](#), [380](#)

na membrana plasmática, [12-14](#), [16-19](#), [16f](#), [18f](#)

no sangue, [226](#), [227t](#), [438f](#), [439](#)

nos hormônios, [309](#)

periféricas, [13](#), [14](#), [16f](#)

poliubiquitinadas, [39](#)

produção pelas glândulas mamárias, [492-493](#)

rab3a, [207](#)

receptora da partícula de reconhecimento de sinal (SRP), [23](#), [27](#)

receptora nuclear do hormônio da tireóide, [321](#)

receptora para ribossomas, [24](#)

seleção (sorting), [30f](#), [31](#)

sialoproteína óssea, [139](#), [140](#), [154](#)

surfactantes, [367](#)

transmembrana, [14](#), [16f](#)

Proteína-quinase dependente de cálcio e calmodulina (CaM-quinase), [22](#)

Proteína-quinase(s) A-quinase, [22](#)

C-quinase, [22](#)

de cadeia leve da miosina, [185](#)

dependente de cálcio-calmodulina (CaM-quinase), [22](#)

dependente de ciclinas (CDKs), [64](#)

fosfocreatina, [171](#)

no ciclo celular, [64](#)

Proteínas associadas a microtúbulos (MAPs), [48f](#), [49](#)

Proteínas canais, [17-19](#)

Proteínas carreadoras, [17](#), [19-20](#)

Proteínas da coagulação, [227t](#)

Proteínas de ancoragem, [101](#)

Proteínas de capeamento, [43](#)

Proteínas de ligação à actina, [43-44](#), [45t](#)

Proteínas de ligação a Ran, [52](#), [54](#), [56f](#)

Proteínas de ligação transmembrana, [85](#), [100](#), [104](#)

Proteínas de ligação, [73](#)

Proteínas de membrana de transporte, [16-19](#), [18f](#)

Proteínas de passagem múltipla, [14](#), [19](#)

Proteínas de secreção, transporte de, [30f](#), [31](#)

Proteínas do complemento na fagocitose, [32-33](#)

na resposta inflamatória, [124](#)

no plasma, [227t](#)

no sistema imunológico inato, [279](#), [283](#), [283q](#)

Proteínas endógenas, [290](#)

Proteínas exógenas, [290](#)

Proteínas integrais na membrana plasmática, [13-14](#), [16f](#)

no retículo endoplasmático granular, [23-24](#)

Proteínas periféricas na membrana plasmática, [13](#), [14](#), [16](#)

Proteínas receptoras dos hormônios da tireóide, nucleares, [321](#)

Proteínas receptoras nucleares do hormônio da tireóide, [321](#)

Proteínas transmembranares, [14](#), [16f](#)

Proteoglicanos na matriz extracelular, [72-74](#), [72f](#), [74f](#)

da cartilagem, [133](#), [136](#)

do tecido conjuntivo, [113](#), [115](#)

do tecido ósseo, [139](#)

Proteólise, [38](#), [327](#)

Protofilamentos, [48](#)

Protooncogenes, [63](#), [68q](#)

Protoplasma, [11](#)

Protrombina, [241](#), [243q](#)

Psoríase, [341q](#)

Pulmões. Veja também entradas de Pulmonar; *See also* [Sistema respiratório](#).

estrutura macroscópica dos, [371](#)

trocas gasosas nos, [370](#)

Pupila (abertura pupilar), [523](#), [524](#)

músculo dilatador da, [521f](#), [524](#)

músculo esfíncter da, [521f](#), [524](#)

Purinas, [58](#)

Púrpura visual (rodopsina), [528](#)

Pus, [128](#), [233](#)

Q

Quanta, [174](#)

Queratina(s), [46](#), [47t](#), [342](#)
do pêlo, [350](#)

Queratinização da gengiva, [382](#)

Quelóide, [76q](#)

Quiasmas, [69](#)

Quilíferos centrais, [404](#), [409](#)

Quilo, [412](#)

Quilômícrons, [119](#), [227t](#), [412](#), [439](#)

Quimiocinas, [280](#)

Quimiorreceptores, [264](#)

Quimiosmótica, teoria, [41](#)

Quimioterapia contra câncer e ciclo celular, [68q](#)

Quimioterapia, desmielinização devido a, [204q](#)

Quimo, [391](#), [402](#)

Quinase da cadeia leve de miosina, [187](#)

Quinases dependentes de ciclinas (CDKs), [64](#)

Quinocílio, [536f](#), [537f](#)

R

Radiação ultra-violeta, 338q, 339, 340q

Radioautografia, 7f, 8f

Raios áster, 65

Raios medulares, 443, 445f, 447f

Raiz da língua, 384

do pulmão, 370

dos dentes, 374, 374f, 375f, 380

Raiz do pêlo, 334f, 346, 347f

bainhas foliculares da, 346, 347, 348f

Raiz ungueal, 349f, 350

Ramos colaterais dos axônios, 192f, 194

Ramos do feixe atrioventricular, 274f

Raquitismo, 158, 158q, 158t, 323q

Reabsorção do colágeno do ligamento periodontal, 382

no tecido ósseo, 144, 145f

no túbulo proximal, 461

Reação acrossômica, 486, 503

Reação anafilática, 122, 122f

Reação anterógrada na lesão do nervo, 221-223

Reação axonal, 221-223, 222f

Reação cortical, 486

Reação retrógrada na lesão do nervo, 223

Receptor(es) ativador de morte, 281

canais ativados por íons, 205

catalíticos, 310

da superfície celular, 20, 21-22, 21f, 309

de carga, 32-33

de célula T, 283, 286

de células B, 283, 284

de hormônio luteinizante, 474, 480

de insulina, 131

de norepinefrina, 131

de paratormônio, 142

de selectina, 231

especializados periféricos, 517-520

- Fc dos anticorpos, 284
 - dos basófilos, 236
 - dos macrófagos e neutrófilos, 32
 - dos mastócitos, 122, 122f
- inibidor de morte, 281
- ligados a canais iônicos, 18
- ligados a enzimas, 21
- ligados à proteína-G, 21-22, 21f
- mecanorreceptores como, 338, 517-520, 518f, 519f
- nociceptores como, 517, 520
- nuclear do hormônio da tireóide, 321
- olfatórios, 354f, 356
- para a partícula de reconhecimento de sinal, 23, 27
- para acetilcolina, 174
- pancreáticos, 425
- para glicocorticóides, nos adipócitos, 131
- para hormônio do crescimento, nas células adiposas, 131
- para hormônios esteróides, 21
- para hormônios, 309, 310
- para imunoglobulina E, 122, 122f, 236
- para manose-6-fosfato, 32, 36
- para neurônios, 205
- para ribossomas, 23
- para SNARE, 207
- para transferrina, 219q
- quimiorreceptores como, 264
- sensoriais, 517
- termorreceptores como, 517, 520
- toll-like, 281-282, 281t, 282q
- eRi, nos basófilos, 236

Receptores ativadores de morte, 281

Receptores catalíticos, 310

Receptores de canais iônicos controlados por portão, 205

Receptores de carga, 33

Receptores de célula B, 283, 284

Receptores de células T (TCRs), 283, 286

Receptores de hormônios esteróides, 21

Receptores de insulina, 131

Receptores de manose-6-fosfato, 36

Receptores de superfície celular, 20, 21-22, 21f, 309

Receptores de transferrina, [219q](#)

Receptores do paratormônio (PTH) nos osteoblastos, [142](#)

Receptores inibidores de morte, [281](#)

Receptores ligados a canais iônicos, [18](#)

Receptores ligados a enzimas, [21](#)

Receptores ligados a proteína G, [21-22](#), [21f](#)

Receptores para hormônio luteinizante (LH), [474](#), [480](#)

Receptores para potencial de ação do nervo inativo (SNARE), [207](#)

Receptores para selectinas, [231](#)

Receptores periféricos especializados, [517-520](#)

Receptores sensitivos, [517](#)

Receptores toll-like, [281-282](#), [281t](#), [282q](#)

Receptores eRI nos basófilos, [236](#)

Reciclagem de endossomas, [34](#)

Recirculação êntero-hepática de ácidos biliares, [438](#)

Reconhecimento self/non-self, [282](#)

Rede alveolar de elastina, [361f](#)

Rede capilar alveolar, [361f](#), [364f](#)

Rede capilar peritubular, [459](#)

Rede cis-Golgi, rede, [28](#), [29f](#), [31](#)

Rede testicular (rete testis), [495](#), [496f](#), [507](#), [508t](#), [509f](#)

Rede trabecular (espaços de Fontana) no sulco da esclera, [522](#)

Rede trans-Golgi, [27-28](#), [28f](#)
na espermiogênese, [501](#)
seleção (sorting) na, [30f](#), [31](#)
síntese de colágeno na, [79](#), [79f](#)
vesículas de transporte na, [270f](#)

Rede tubulocisternal (células parietais), [396f](#)

Redes do aparelho de Golgi, cis-Golgi, [27](#), [28](#), [29f](#)
trans-Golgi, [27-28](#), [28f](#)
na espermiogênese, [501](#)
seleção (sorting) na, [30f](#), [31](#)
síntese de colágeno no, [79](#), [79f](#)
transporte de vesículas na, [270f](#)

Redes semelhantes a géis, [44-46](#), [45f](#)

Reflexo da ejeção do leite, [494](#)

Reflexo da tosse, [357q](#)

Reflexo de estiramento, [177](#)

Reflexo do espirro, [356q](#)

Reflexo gastroentérico, [411](#)

Reflexo mandibular, [382q](#)

Reflexo somático, [212f](#)

Reflexo vagovagal, [389](#)

Reflexo visceral, [212f](#)

Reflexo(s), somático vs. visceral, [212f](#)

Regeneração do fígado, [440](#)
dos nervos, [221-223](#)

Região cardíaca do estômago, [391](#), [399](#), [400t](#)

Região em dobradiça do anticorpo, [284](#), [284f](#)

Região fibrilar pálida do nucléolo, [62](#)

Região fúndica do estômago, [392-399](#), [392d](#), [400t](#)

Região intramural dos olidutos, [440f](#), [481](#)

Região olfatória, [353-355](#), [353f](#)

Regiões aminoterminais, [287](#)

Regiões constantes (Fc) dos anticorpos, [33](#)

Regiões constantes dos receptores de células T, [287](#)

Regiões de sobreposição no tropocolágeno, [76f](#), [80](#)

Regiões Fc (constantes) dos anticorpos, [33](#), [213](#)

Regiões interplacas da bexiga urinária, [467](#)

Regiões lacunares no tropocolágeno, [76f](#), [80](#)
do colágeno, [115](#)

Regiões organizadoras nucleolares, [62](#), [67](#)

Reguladores respiratórios, [359](#)

Relação simbiótica, [41](#)

Relações tróficas axonais, [195](#)

Relaxina, [479t](#), [480](#)

Remodelação da superfície, 154

Remodelação óssea, 142, 154

Renal. *See also* [Rim\(s\)](#).

Renina na regulação da pressão sanguínea, 264
nas células justaglomerulares, 456

Renina (secreção do estômago), 391, 402

Resíduos de desmosina, 116

Resolução das lentes, 3

Respiração, 370
externa e interna, 351

Resposta anamnésica, 283

Resposta imunológica de base humoral, 238, 282, 286
células T helper na, 292, 292f

Resposta imunológica células de Langerhans na, 338
mediada por anticorpos, 238, 282, 286
mediada por células, 238, 282
primária, 283
secundária, 283

Resposta inflamatória basófilos na, 235-236
edema relacionado a, 129q
seqüência de eventos na, 124

Resposta inibitória das células de Purkinje, 221

Resposta secundária, 21

Respostas excitatórias, 207

Respostas inibitórias, 207

Retículo do coágulo, 241
estrelado, na odontogênese, 379

Retículo endoplasmático de transição (TER), 28, 30f

Retículo endoplasmático liso (REL). *See* [Retículo endoplasmático \(ER\)](#), e [retículo endoplasmático agranular \(REA\)](#). [Retículo endoplasmático \(RE\)](#), 14f, 23-24
e aparelho de Golgi, 27-32, 28f-30f
síntese de hormônios no, 325
no neurônio, 191
rugoso (RER), 23
de neurônios, 191
estrutura do, 14f, 15f, 23
membrana nuclear externa como, 51

- nas células condrogênicas, 135
- síntese de colágeno no, 79-80, 79f
- síntese de proteínas no, 26-27, 27f
- síntese de proteoglicanos no, 73
- vesículas associadas a, 29-30

- liso (REL) da próstata, 511, 512f
 - dos hepatócitos, 436
 - dos neurônios, 191
 - estrutura do, 14f, 23, 23f
 - síntese de hormônios no, 325
- de transição, 28, 30f
- transporte de vesículas associado a, 29-30

Retículo endoplasmático granular (REG). *See* [Retículo endoplasmático \(RE\)](#), e [retículo endoplasmático rugoso \(RER\)](#).

Retículo estrelado na odontogênese, 379

Retículo sarcoplasmático cisternas terminais do, 166f, 172

- do tecido muscular cardíaco, 183, 184t
- do tecido muscular esquelético, 23, 161, 162t, 165, 166f, 184t
- do tecido muscular liso, 184t

Reticulócitos, 245t, 246f, 251t

Retina propriamente dita, 526

Retina, 521f, 526-531

- bastonetes e cones na, 527f, 528-529, 530f, 532f
- camada de células ganglionares, 527f, 531
- camada de fibras do nervo óptico, 527f, 531
- camada nuclear externa, 527f, 539
- camada nuclear interna, 527f, 539-530
- camada plexiforme externa, 527f, 529
- camada plexiforme interna, 527f, 529
- descolamento da, 527q
- epitélio pigmentar da, 526f, 526
- membrana limitante externa, 527f, 529
- membrana limitante interna, 527f, 531
- parte ciliar, 523
- ponto cego da, 526

Retina, na fotorrecepção, 527

Reto, 401t, 415-416

Revestimentos de tecido conjuntivo dos nervos periféricos, 210, 210f

- do tecido muscular esquelético, 162, 163f

Ribonucleoproteínas mensageiras (RNPm), 60

Ribossoma(s) estrutura e função do, 22

na síntese protéica, 24-25

nos neurônios, 194f

Ribozimas, 22

Rim lobado, 444q

Rim(s), 443-465. Veja também entradas de Renal.

alça de Henle, 446f, 454

e mecanismo multiplicador contracorrente, 460-462, 463f

segmento delgado da, 453-454, 454t, 465t

ascendente, 452f, 463, 465t

descendente, 454, 462, 465t

segmento espesso da ascendente, 452f, 454, 462, 465t

descendente, 451, 462

aparelho justaglomerular, 448f, 455-458

monitoramento do filtrado pelo, 461t, 462

cálices do(s), 443, 445f, 465-466

cápsula de Bowman do(s), 444, 445f, 448, 449f, 450f, 451

cápsula do(s), 443, 445f

células justaglomerulares, 447f, 456, 456f, 465t

células mesangiais do, 445, 448f, 449f

circulação no(s), 445f-446f, 458-460, 459f, 461f

corpúsculos renais, 443, 444-445, 447f, 465t

filtração no, 461

córtex do(s), 443, 445f-446f, 447f

distúbios do(s), 444q, 448q, 464q

e sistema contracorrente de trocas, 464, 464f, 466t

espaço de Bowman do(s), 444, 447, 451, 451f, 456f

estrutura do, 443, 445f-446f

formação da urina, 460-464, 463f, 464t

funções do(s), 460-464

glomérulo do(s), 446f, 446-447, 448f, 449f

hilo do, 443

inervação do, 460

interstício do, 458

lobado, 444q

lobos e lóbulos do, 443

mácula densa do, 447f, 454-456, 456f, 462

medula do, 443, 444, 445-446f

néfrons do, 444, 445f-446f, 444-456

pedicelos do, 448, 449f, 451f

pelve do, 443, 445f, 466

pirâmides do, 443, 445f

podócitos do, 444, 447f-450f, 456f

pólo urinário do, 444, 447f, 451

- pólo vascular, [444](#), [447f](#)
- raios medulares do, [444](#), [445f-446f](#)
- seio do, [443](#), [445f](#)
- suprimento linfático do, [460](#)
- túbulo distal do(s), [454-456](#), [455f](#)
 - contorcido, [446f](#), [452f](#), [454](#), [455f](#), [465t](#)
- túbulo proximal do, [447f](#), [451-453](#), [453f](#), [453f](#), [465t](#)
 - contorcido, [446f](#), [451-452](#), [452f](#)
 - reabsorção no, [461](#)
- túbulo urinífero, [444-458](#), [445f-446f](#), [452f](#), [463f](#), [466t](#)
- túbulos coletores do(s), [456-458](#), [465t](#)
 - corticais, [452f](#), [456](#)
 - estrutura dos, [445f-446f](#), [452f](#), [457f](#), [458f](#), [465t](#)
 - medulares, [452f](#), [456](#)
 - papilares, [443](#), [444](#), [456](#)
 - perda de água e uréia no filtrado, [464](#), [465t](#)
- vasos retos (vasa recta), [459](#)

Rima da glote, [357](#)

Ritmidade do músculo cardíaco, [180](#)

RNA de transferência (ou transportador) (RNAt), [22](#), [24](#), [61](#)

RNA mensageiro precursor (pré-RNAm), [60](#)

RNA polimerase I, [61](#), [61f](#)

RNA polimerase II, [59](#), [60](#)

RNA ribossômico, (RNAr), [22](#), [24](#), [61-62](#), [61f](#)

- 45S RNAr (pré-RNAr), [61](#)

RNA. *See* [Ácido ribonucléico \(RNA\)](#).

RNAt aminoacil, [24](#)

RNAt iniciador, [25](#)

Rodopsina, [527](#)

Rosetas, [42](#)

Rugas, [391](#)

Saco endolinfático, [534](#), [535f](#)

Saco lacrimal, [532](#)

Saco vitelino, [488f](#)

Sacos alveolares, [353t](#), [363](#), [364f](#)

Saculações do colo (intestino grosso) (haustra coli), [415](#)

Sáculo, [534](#), [535f](#), [536f](#), [537f](#)

Sais biliares, [437](#), [438q](#), [438f](#)

Saliva, [421](#)

Salivon, [419](#)

Sangue, [252-242](#)

coagulação do, [225](#)

coloração do, [225](#)

definição, [225](#)

elementos formadores do, [226-242](#)

agranulócitos, [231](#), [232t](#), [237f](#), [238](#)

basófilos, [226f](#), [228f](#), [232t](#), [236](#), [236q](#)

eosinófilos, [226f](#), [228f](#), [232t](#), [234-236](#), [236q](#)

Eritrócitos, [226-230](#), [226f](#), [229f](#)

Formação de. Veja hemopoiese granulócitos, [231-236](#), [232t](#), [233f-235f](#)

leucócitos, [230-238](#)

linfócitos, [226f](#), [228f](#), [232t](#), [237-238](#)

macrófagos, [237](#)

monócitos, [226f](#), [228f](#), [232t](#), [236](#)

neutrófilos, [226f](#), [228f](#), [232t](#), [233](#)

plaquetas, [226f](#), [228t](#), [240-242](#), [239f-241f](#), [242t](#)

funções do, [225](#)

plasma do, [225](#), [226](#), [227t](#)

proteínas do, [226](#), [227t](#)

volume do, [225](#)

Sangue Rh-negativo na gestação, [230q](#)

Sangue Rh-positivo, [230](#)

Sarcolema, [161](#), [163f](#)

Sarcoma(s) lipossarcoma, [132q](#)

maligno, [197q](#)

Sarcômero(s) no tecido muscular cardíaco, [184t](#)

no tecido muscular esquelético, [165f](#), [166f](#), [167](#), [168f](#), [184t](#)

Sarcoplasma, [161](#), [163f](#)

Sarcossomas, [161](#)

Sardas, [341q](#)

Sebo, [344](#)

Secreção citócrina, [339](#)

Secreção serosa da glândula parótida, [421](#)

Secreções prostáticas, [511](#)

Secretina, [397](#), [398t](#), [425](#)

Segmento craniossacral, [213](#)

Segmento toracolombar, [213](#)

Segmentos de prismas no esmalte, [375](#), [380](#)

Segundo corpúsculo polar, [487](#)

Seio(s) anais, [416](#)

- carotídeo, [263](#)
- dos linfonodos, [298](#), [298f](#), [299f](#)
- esplênicos (sinusóides), [301f](#), [303](#), [304f](#)
- lactíferos, [492](#), [493f](#)
- paranasais, [356](#)
- renal, [443](#), [445f](#)
- sinusóides marginais do baço, [301f](#), [302f](#), [304](#)

Seio subcapsular do linfonodo, [298](#), [298f](#), [299f](#)

Seios paratrabeculares do linfonodo, [298](#)

Sêmen, [495](#), [513](#)

Sensibilização, [122](#)

Sentidos especiais, [517-542](#)

Septo interalveolar, [357](#), [364f](#), [365f](#), [365](#), [369](#)

Septo membranáceo, [275](#)

Septos das glândulas, [111](#)

Septos placentários, [488](#)

Seqüência RGD, [75](#)

Serosa do colo, [409t](#), [415](#)

- do esôfago, [391](#), [400t](#)
- do estômago, [400t](#), [402](#)
- do intestino delgado, [400t-401t](#)
- do intestino grosso, [401t](#)

do trato digestivo, [388](#), [388f](#), [400t-401t](#)
dos ovidutos, [481](#)
uterina, [484](#)

Serotonina, [208](#), [208t](#), [398t](#)

Sialoproteína óssea, [140](#), [154](#)

Sildenafil (Viagra), [515q](#)

Sinais de exportação nuclear, [54](#)

Sinais nucleocitoplasmáticos, [54](#)

Sinalização autócrina, [20](#)

endócrina, [20](#)

parácrina, [20](#)

sináptica, [20](#)

via proteínas G, [21-22](#), [21f](#)

Sinamina, [46](#)

Sinapse assimétrica, [207](#)

Sinapse axoaxônica, [205](#)

Sinapse axossomática, [205](#), [205f](#)

Sinapse dendrodendrítica, [205](#)

Sinapse elétrica, [205](#)

Sinapse química, [205](#)

Sinapse simétrica, [207](#)

Sinapse(s), [205-207](#), [205f](#), [206f](#)

assimétricas, [207](#)

axoaxônicas, [205](#)

axodendríticas, [205](#), [205f-207f](#), [216f](#)

axossomáticas, [205](#), [205f](#)

da retina, [529-530](#)

dendrodendríticas, [205](#)

elétricas, [205](#)

morfologia das, [207](#), [207f](#)

químicas, [205](#)

simétricas, [207](#)

Sinapsina I, [207](#)

Sinapsina II, [207](#)

Sinaptobrevina, [207](#)

Sinaptofisina, [207](#)

Sinaptotagmina, [207](#)

Sinartroses, [158](#)

Sincício de espermátides, [501](#)

Sinciciotrofoblasto, [487](#)

Sincondroses, [158](#)

Sindecano, [74](#)

Sindesmoses, [158](#)

Síndrome da Alport, [448q](#)

Síndrome da angústia respiratória do recém-nascido, [368q](#)

Síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS), [200q](#), [294q](#)

Síndrome de Barrett, [391q](#)

Síndrome de DiGeorge, [297q](#)

Síndrome de Down, [58q](#), [70q](#)

Síndrome de Ehlers-Danlos, [81q](#), [262q](#)

Síndrome de Guillain-Barré, [204q](#), [370q](#)

Síndrome de Hunter, [37t](#)

Síndrome de Hurler, [37t](#)

Síndrome de Kartagener, [95](#)

Síndrome de Klinefelter, [58q](#), [501q](#)

Síndrome de Marfan, [82q](#), [262q](#)

Síndrome de McArdle, [42t](#)

Síndrome de Turner, [58q](#)

Síndrome de Verner-Morrison, [428q](#)

Sinostoses, [158](#)

Síntese de proteínas, [24-26](#), [25f-27f](#)
 citossólica, [24-25](#), [26f](#)
 no fígado, [435f](#), [436f](#), [438f](#), [439](#)
 no retículo endoplasmático granular, [25-27](#), [27f](#)
 pelo tecido muscular liso, [183](#)

Sinusóide(s) da medula óssea, [242](#)
 dos órgãos e glândulas, [269](#)
 hepáticos, [431f](#), [430](#), [431](#), [432f](#), [433f](#)

Sinusóides esplênicos, [301f](#), [303](#), [304f](#)

Sinusóides venosos do baço, 301f, 302

Sistema cardiovascular, 257-277

artérias do, 259-264, 260t, 261f-263f

capilares do, 265-271, 266f, 268f

circuito pulmonar do, 257

circuito sistêmico do, 257

coração no, 257, 273-275, 274f

estrutura dos vasos sanguíneos do, 257-259, 258f

veias no, 271-273, 271t, 272f

Sistema contracorrente de trocas, 464, 466f, 466t

nos testículos, 496-497

Sistema de condução do coração, 274, 274f

Sistema de energia aeróbica, 173

Sistema de energia fosfogênico, 173

Sistema de grupos sanguíneos, 230, 230t

Sistema de segundo mensageiro, 20, 22, 208, 310

Sistema digestivo. *See* Trato digestivo.

esôfago no, 389-391, 390f, 391q, 400t

vesícula biliar no, 440-442

gengiva no, 374, 274f, 275f, 382-383

intestino grosso no, 401t, 413-417

lábios no, 373-374

fígado no, 429-440, 431f

cavidade oral no, 373-386

mucosa oral no, 373

palato no, 383

pâncreas no, 424-428

glândulas salivares no, 419-424, 420f

intestino delgado no, 400t-401t, 404-412

estômago no, 391-403

dente no, 374, 374f, 382-383

língua no, 384-386, 383f

Sistema endócrino, 309-331

definição, 309

hormônios no, 309-310

Sistema glicogênio-ácido láctico, 173

Sistema imunológico, 279-308

adaptativo, 279, 282

antígenos no. *See* Antígeno(s).

baço no, 300-307, 301f-305f

células apresentadoras de antígeno no, [282](#), [290-291](#), [291t](#)
células do, [284](#), [287-289](#)
 interação entre, [290-294](#), [292f-293f](#)
células natural killer no, [279](#), [281](#), [281q](#)
citocinas no. Veja Citocinas.
difuso, [279](#)
hepatócitos no, [440](#)
imunógenos no, [282](#)
imunoglobulinas no, [284](#), [284f](#), [285t](#)
 Veja também Imunoglobulinas específicas.
inato, [279-282](#)
intestino delgado no, [400t](#), [410](#), [411f](#), [412f](#)
linfócitos B no. *See* [linfócitos B \(células B\)](#).
linfócitos T no, *See* [Linfócitos T \(células T\)](#).
linfonodos no, [297-300](#), [298f-299f](#)
moléculas do complexo principal de histocompatibilidade no, [281](#), [281q](#), [287-288](#), [290](#), [296](#)
órgãos linfóides no, [294-307](#)
receptores toll-like no, [281-282](#), [281t](#), [282q](#)
seleção clonal e expansão no, [283](#)
tecido linfóide associado a mucosas no, [307-308](#), [306f](#)
tecido linfóide associado ao tubo digestivo no, [306f](#), [307](#)
tecido linfóide associado aos brônquios no, [307](#)
timo no, [295f](#), [296-297](#), [297q](#)
tolerância imunológica no, [283](#)
tonsilas no, [307](#), [307f](#), [308](#)
visão geral do, [279](#), [280t](#)

Sistema linfóide. *See* [Sistema imunológico](#).

Sistema mononuclear fagocitário, [125](#), [142](#), [201](#), [237](#)

Sistema multiplicador contracorrente, [462](#), [463f](#)

Sistema nervoso, [189-224](#)

 autônomo (involuntário, visceral), [189](#), [211-213](#), [214f](#)

 células do, [189-224](#)

 neurógia, [189](#), [197-202](#), [198f](#), [199f](#)

 neurônios, [189-197](#)

 central. *See* [Sistema Nervoso Central\(SNC\)](#).

 desenvolvimento do, [189-190](#), [190q](#)

 entérico, [388-389](#)

 gânglios do, [190](#), [213](#), [215](#), [215f](#)

 geração e condução de impulsos nervosos no, [199-209](#), [203f](#), [204f](#)

 neurotransmissores no, [18](#), [205](#), [208](#), [208q](#), [209q](#)

 parassimpático, [212](#), [214f](#), [215](#), [514](#)

 periférico, [189](#), [209-210](#), [211t](#)

 regeneração dos nervos no, [221-223](#)

- simpático, [213](#), [213f](#)
- sinapses no, [205-208](#), [205f](#), [206f](#), [529](#), [530](#)
- somático, [189](#), [211](#), [212f](#)
- tumores do, [197q](#)

Sistema nervoso autônomo, [189](#), [211-215](#), [214f](#)

Sistema nervoso central (SNC), [215-221](#). *See also* [Encéfalo](#); *See also* [Sistema nervoso](#),
barreira hematoencefálica no, [198](#), [219](#), [219q](#)
córtex cerebelar no, [220-221](#), [211q](#)
córtex cerebral no, [220](#)
definição, [189](#)
desenvolvimento do, [189-190](#)
doenças de neurotransmissores do, [209q](#)
fluido cefalorraquidiano no, [219-220](#), [220q](#), [220t](#)
malformações congênitas do, [190q](#)
meninges no, [216f](#), [217](#), [218q](#)
plexo coróide no, [217f](#), [219](#)
regeneração no, [223](#)
tumores do, [197q](#)

Sistema nervoso entérico, [387-388](#)

Sistema nervoso involuntário (autônomo, visceral), [189](#), [211-215](#), [214f](#)

Sistema nervoso parassimpático, [213](#), [214f](#), [215](#)
na ereção peniana, [513-514](#)

Sistema nervoso periférico (SNP), [189](#), [209-210](#), [211t](#)

Sistema nervoso simpático, [213](#), [214f](#)
na ejaculação, [514](#)

Sistema nervoso somático, [189](#), [211](#), [212f](#)

Sistema nervoso visceral, [189](#), [211-215](#), [214f](#)

Sistema neuroendócrino difuso, células do (SNED) no colo, [413](#), [415f](#)
no epitélio respiratório, [358](#), [359](#)
no intestino delgado, [398t](#), [410](#)
no estômago, [392f](#), [397](#), [399f](#)
produção de hormônios parácrinos e endócrinos pelo, [110f](#), [111](#)

Sistema neuroendócrino difuso. *See* [Células do sistema neuroendócrino difuso \(SNED\)](#).

Sistema reprodutor feminino, [469-492](#), [470f](#)
cérvice uterina no, [484](#)
genitália externa no, [491](#)
fecundação no, [486-487](#), [488f](#), [489f](#)
hormônios no, [477-480](#), [479f](#), [480t](#)
implantação no, [487](#), [488f](#)
glândulas mamárias no, [491-494](#)

ciclo menstrual no, 484-486, 485f
ovários no, 469-481
ovidutos (tubas de Falópio) no, 480-481
desenvolvimento placentário no, 487-489, 490f, 491f
útero no, 481-483
vagina no, 490

Sistema reprodutor masculino, 495-515, 496f
glândulas acessórias genitais no, 496f, 510-513
glândulas bulbouretrais no, 495, 496f, 512
ductos eferentes no, 495, 496f, 57, 508t
ducto deferente no, 495, 496f, 508t, 509
ducto ejaculatório no, 496f, 508t, 510
epidídimo no, 495, 406f, 508t, 508-509, 510f
ductos genitais no, 507, 508t
células intersticiais de Leydig no, 495, 504, 506f
pênis no, 495, 496f, 513-515, 513f
próstata no, 496f, 511, 511f, 512f
rede testicular no, 495, 496f, 507, 508t, 509f
vesículas seminais no, 495, 496f, 511, 511f
túbulos seminíferos no, 495, 496f-498f
células de Sertoli no, 497-499, 498f
células espermatogênicas no, 498f, 498-504, 500f, 501f
testículos no, 495-504, 496f
túbulos retos no, 495, 506-507, 508t

Sistema reprodutor. *See* Sistema reprodutor feminino; *See also* Sistema reprodutor masculin.

Sistema respiratório, 351-371
alvéolos no, 353t, 364f, 365f, 365
árvore brônquica no, 352t, 360-363, 361f
barreira hematoaérea no, 366f, 369
bronquíolos no, 362-364, 361f, 363f
brônquios no, 352t, 360
características do, 351, 352t-353t
cavidade nasal no, 351, 352t, 353-356
cavidades pleurais no, 370
ductos alveolares no, 353t, 363, 363f-365f
estrutura macroscópica dos pulmões, 371
inervação do, 371
laringe no, 352t, 357
macrófagos alveolares no, 365f, 368, 368f
mecanismo de ventilação no, 370
nasofaringe no, 352t, 356
pneumócitos no, 367, 366f-367f
porção condutora do, 351-363, 352t
porção respiratória do, 352t, 363, 363f

- seios paranasais no, [356](#)
- septo interalveolar no, [364f](#), [365f](#), [365](#), [369](#)
- suprimento vascular e linfático para, [361f](#), [370-371](#)
- traquéia no, [352t](#), [357-360](#), [358f](#)
- trocas gasosas no, [364f](#), [369-370](#)

Sistema reticulo-endotelial, [125](#)

Sistema tubular denso das plaquetas, [239f](#), [240](#), [242t](#)

Sistema tubulovesicular das células parietais, [395](#), [396f](#)

Sistema urinário, [443-468](#)

- rins no, [443-464](#)

- vias excretoras no, [464-468](#)

Sistema vascular linfático, [257](#), [276-277](#), [277f](#), [297-300](#), [298f](#)

- do intestino delgado, [409](#)

- do rim, [460](#)

- dos pulmões, [5](#)

Sistema vascular. *See* [Sistema cardiovascular](#); *See also* [Sistema vascular linfático](#).

Sistemas de Havers (ósteons), [146f](#), [147-148](#), [148f](#), [155](#)

Sistemas de órgãos, [11](#)

Sístole, [264](#)

Sítio A do ribossoma, [22](#)

Sítio P do ribossoma, [22](#)

Sítio terminador de cadeia, [60](#)

Sítios ativos da sinapse, [206](#)

- na actina G, [171](#)

- no terminal axônico, [173](#)

Soma (corpo do neurônio), [190](#), [190f](#), [191-194](#), [191f](#)

Somatomamotropina coriônica, [489](#)

Somatomedinas, [314](#)

Somatostatina como neurotransmissor, [208](#)

- inibição da produção de HCl pela, [403](#)

- na pars distalis, [313t](#), [314](#)

- produção de, [398t](#), [427t](#), [428](#)

Somatotrofina e desenvolvimento das glândulas mamárias, [489](#)

- efeitos fisiológicos da, [313t](#)

- efeitos na cartilagem, [137t](#)

- excesso de, acromegalia causada pelo, [157q](#)

- no crescimento ósseo, [157](#)

no desenvolvimento de células T, [205](#)
secreção pelas células acidófilas, [314](#)

Somatotrofos, [314](#), [315f](#)

Sonic hedgehog, [379](#)

Soro, [226](#)

vs. fluido cefalorraquidiano, [220t](#)

Submucosa da traquéia, [358-359](#), [359f](#)

do canal anal, [416](#)

do colo, [414f](#)

do esôfago, [390](#), [400t](#)

do estômago, [392f](#), [399](#), [400t](#), [402](#)

do intestino delgado, [400t-401t](#), [407f](#), [408](#)

do intestino grosso, [401t](#)

do trato digestivo, [387-388](#), [388f](#), [400t-401t](#)

Substância branca, [195](#), [216](#)

Substância cinzenta, [195](#), [216](#)

Substância fundamental, [71-76](#), [72f](#)

do tecido conjuntivo, [113](#), [115](#), [128](#)

Substância indutora da meiose, [470](#), [475](#)

Substância P, [208](#), [398t](#)

Substâncias endócrinas das células do SNED, [397](#)

Substâncias neurócrinas de células do SNED, [397](#)

Substâncias parácrinas das células do SNED, [397](#)

Subunidade protéica do revestimento (COP), [32](#)

Subunidades catalíticas ativas da Aquinase, [22](#)

Subunidades fibrosa dos filamentos intermediários, [44f](#)

Subunidades ribossômicas, [22](#)

Sulco espiral interno, [539](#)

Sulco gengival, [375f](#)

Sulco neural, [189](#)

Sulco terminal da língua, [384](#)

Sulcos nas papilas dérmicas, [342](#)

ungueais, [350](#)

Sulfato de condroitina liberação pelos mastócitos de, [120](#), [122f](#), [123t](#)

na matriz extracelular, [72](#), [73t](#)

no tecido ósseo, [140](#)

Sulfato de heparana características do, [72](#), [73t](#)

na lâmina basal, [83](#), [84](#)

no glomérulo, [448](#)

Sulfato de queratano características do, [72](#), [73t](#)

no tecido ósseo, [139](#)

Sulfeto de hidrogênio, [415](#)

Superóxidos, [233](#), [234](#)

Suprimento nervoso para as células pilosas (neuroepiteliais), [534](#), [537f](#)

para o tecido muscular esquelético, [173](#), [211](#), [212f](#)

para o tecido muscular liso, [187-188](#)

para o trato digestivo, [388-389](#)

para os pulmões, [391](#)

para os rins, [460](#)

para os vasos sanguíneos, [259](#)

Suprimento sanguíneo. *See* [Suprimento vascular](#).

Suprimento vascular para a hipófise, [311-312](#), [312f](#)

para a medula óssea, [242-243](#)

para a placenta, [489](#), [490f](#)

para as glândulas salivares, [421](#)

para o baço, [301](#), [301f](#), [302](#), [302f](#)

para o fígado, [429-430](#), [431f](#), [432f](#)

para o intestino delgado, [409](#)

para o pênis, [513f](#), [513](#)

para o timo, [297](#)

para os linfonodos, [300](#)

para os pulmões, [361f](#), [371](#)

para os rins, [445f-446f](#), [458-460](#), [459f](#), [461f](#)

para os testículos, [495-496](#)

Surdez de condução, [542q](#)

nervosa, [542q](#)

não-sindrômica, [104q](#)

Surfactante, [367](#), [368q](#)

Surfactante pulmonar, [367](#), [368q](#)

T

Tábua cortical externa da calvária, [146](#), [149](#)

Tábua cortical interna da calvária, [146](#), [149](#)

Tábuas corticais do processo alveolar, [382](#)

Talassemia, [229q](#)

Talina, [45f](#), [46](#)

Tanicitos, [201](#)

Taxa de filtração glomerular (TFG), [460](#)

Teca da célula caliciforme, [106f](#), [110](#), [358](#)

Teca externa, [471f](#), [473t](#), [474](#)

Teca interna, [471f](#), [473t](#), [474](#)

Tecas foliculares, [471f](#)

Tecido adiposo unilocular (gordura branca), [118](#), [119f](#), [130](#)

Tecido cicatricial, [76q](#)

Tecido conjuntivo areolar, [128](#), [129q](#)

Tecido conjuntivo, [113-132](#)

adipócitos no, [114f](#), [115f](#), [117-119](#), [118f-121f](#)

adiposo, [130-131](#), [131q](#)

células residentes do, [116-126](#)

células transitórias do, [126-128](#)

classificação do, [128-131](#), [128t](#)

componentes celulares do, [116-128](#)

definição, [113](#)

denso, [128-132](#), [129f](#), [130f](#)

embrionário, [128](#), [128t](#)

especializado, [113](#), [128](#), [128t](#)

estrutura do, [113](#), [115f](#)

fibras do, [115-116](#)

fibroblastos do, [114f](#), [116](#), [117q](#), [117f](#)

frouxo (areolar), [128-129](#), [129q](#)

funções do, [113](#)

leucócitos no, [126-128](#)

macrófagos no, [125](#), [124f](#), [125f](#)

mastócitos no, [114f](#), [119-124](#), [121f](#), [124q](#)

matriz extracelular do, [113](#), [115-116](#)

mesenquimal, [128](#)

miofibroblastos no, [116-117](#)

- mucoso, 128
- nos músculos, 184t
- origem das células do, 113, 114f
- pericitos no, 115f, 117
- plasmócitos no, 126, 126f, 127f
- propriamente dito, 113, 128-131, 128t
- reticular, 130, 130f

Tecido de granulação no reparo ósseo, 155

Tecido epitelial, 87

Tecido erétil, 513, 513f

Tecido linfóide associado a mucosas, 307-308, 306f, 307f

- associado ao tubo digestivo, 307-308, 306ff
- associado aos brônquios, 307

Tecido linfóide associado a mucosas (MALT), 307-308, 306f, 307

Tecido linfóide associado ao tubo digestivo (GALT), 306f, 307-308

Tecido linfóide associado aos brônquios (BALT), 307

Tecido linfóide difuso, 279

Tecido mucoso, 128

Tecido muscular cardíaco, 179-183, 180f, 181f

- características do, 163f, 184t
- contração do, 180, 184t
- discos intercalares do, 181, 180f, 182f
- organelas do, 183
- regeneração do, 188

Tecido muscular, 161-188

- cardíaco, 179-183, 180f, 181f
 - características do, 163f, 184t
 - contração do, 179, 184t
 - discos intercalares do, 181, 180f, 182f
 - organelas do, 183
 - regeneração do, 188
- do esfíncter da bexiga, 468
- da pupila, 521f, 524
- da uretra, 468, 468q
- do ânus, 416
- do esôfago, 391
- do sistema gastrointestinal, 389
- estriado esquelético, 161-179
 - características do, 163f, 184t
 - contração e relaxamento do, 171-173, 172f

- desenvolvimento do, 161-162
- estriado, 161, 162f
 - da expressão facial, 342
- extrínseco da laringe, 357
 - da língua, 384
 - do olho, 521, 521f
 - estrutura microscópica do, 164-171
 - inervação do, 161, 162t, 173
 - órgão tendinoso de Golgi do, 175-176, 179, 179q
- intrínseco da laringe, 357
 - da língua, 383f, 384
 - feixes musculares do, 175-177, 178f, 179q, 518f, 520
 - junções miotendinosas do, 173
 - microscopia óptica do, 162, 164f-166f
 - miofibrilas no, 161, 167-171, 165f, 166f, 168f, 169t, 170f
 - proteínas associadas a, 169t
 - regeneração do, 188
 - retículo sarcoplasmático no, 161-162, 162t, 165, 166f
 - sarcômeros no, 165f, 166f
 - tipos de fibras no, 161-162, 162t
 - transmissão do impulso nas junções neuromusculares, 173-176, 174f-177f
 - tríades no, 164, 166f
 - túbulos T no, 166f
- involuntário, 183
- liso, 183-188
 - características do, 163f, 184t
 - contração do, 187, 187f
 - da próstata, 511
 - da pupila, 521f, 524
 - da vesícula biliar, 441
 - da vesícula seminal, 510
 - do baço, 300
 - do corpo ciliar, 523
 - do miométrio, 483
 - do ureter, 407
 - dos bronquíolos, 362q
 - inervação do, 187-188
 - intermediário, 188
 - microscopia óptica, 184-185, 185f-186f
 - multiunitário, 184, 188
 - músculo eretor do pêlo como, 334f, 335, 342, 347, 350
 - na camada reticular da derme, 342
 - regeneração do, 184t, 188
 - ultra-estrutura do, 186-187, 186f
 - unitário (unidade simples, vascular, visceral), 184, 188

regeneração do, 188

Tecido ósseo compacto, 145, 146f, 149

sistemas de Havers do, 146f, 147-148, 148f

sistemas de lamelas do, 146-147, 146f

Tecido ósseo esponjoso, 145, 146f

Tecido reticular, 130, 130f

Tecido(s) ósseo(s), 138-159 *See also* Osteoblastos; Osteoclastos.

calcificação do(s), 152

células do(s), 139-144

células osteoprogenitoras do(s), 138f, 139-140

classificação do(s), 144-145

compacto(s), 145, 146f, 148

sistemas de Havers do(s), 146f, 147-148, 147f, 154

sistemas de lamelas do(s), 145-147, 146f

componentes inorgânicos do(s), 139

componentes orgânicos do(s), 139-140

cortes descalcificados do(s), 139

cortes por desgaste do(s), 139

crescimento dos ossos em comprimento, 152f, 152

em largura, 153

curto(s), 145

definição, 138-139

efeitos da nutrição no(s), 158, 158q, 158t

efeitos dos hormônios no(s), 157, 157q, 158q

esponjoso(s), 145, 146f

estrutura do(s), 144-159

formação de endocondral, 133, 149-152, 150f, 151t, 152f-153f

fosfatase alcalina na, 142q

intramembranosa, 133, 148, 149f, 150f

funções do(s), 138

histofisiologia do(s), 156-158

histogênese do(s), 148

irregular(es), 145

longo(s), 144

manutenção dos níveis de cálcio pelo(s), 156

matriz do(s), 139, 145, 148

modelo de cartilagem hialina do(s), 149, 150f, 151t, 152f

nas articulações, 158-159, 159f

observação macroscópica do(s), 145, 146f

observações microscópicas do(s), 146-148

ossos chatos, 144

osteócitos do(s), 114f, 138, 138f, 139f, 141f, 142-1410,

primário(s) (imatur[o]), 145

- reabsorção do(s), [144](#), [145f](#)
- remodelamento do(s), [142](#), [154](#)
- reparo do(s), [155-156](#), [156q](#), [155f](#)
- secundários (maduro[s]), [145](#)
- sesamóide(s), [145](#)
- tipos de, [144-148](#)

Tecido(s) definição, [11](#), [73](#)
tipos de, [11](#), [71](#), [87](#)

Técnica de captura de imagens digitais, [3](#)

Técnica de criofratura, [9](#), [10f](#)

Tegumento, [333-350](#)

- glândulas sebáceas no, [334f](#), [335](#), [340](#), [344](#), [345f](#), [346f](#), [346q](#)
- pêlos no, [334f](#), [345-347](#)
- unhas no, [349f](#), [350](#)

Telodendro (arborização terminal), [195](#)

Telófase do ciclo celular da meiose, [68f](#), [69](#)
na mitose, [66f](#), [67-68](#), [67f](#)

Telófase II do ciclo celular, [69f](#), [70](#)

Tenascina, [75](#)

Tênias do colo, [415](#)

Tensor do tímpano, [533-534](#)

Teoria da circulação aberta do baço, [302](#), [302f](#)

Teoria da disseminação linfática da endometriose, [484q](#)

Teoria da disseminação vascular da endometriose, [484q](#)

Teoria da regurgitação da endometriose, [484q](#)

Teoria do deslizamento dos filamentos de Huxley, [167](#), [171](#)

Teoria metaplásica da endometriose, [484q](#)

Terminações estimuladoras de secreção, [517](#)

Terminações motoras, [517](#)

Terminações nervosas peritriquiais, [518](#), [518f](#)

Terminações sensitivas, [177](#), [517](#)

Terminais axônicos, [173](#), [190-191](#), [206f](#), [207f](#)

Termogeninas, [41](#), [132](#)

Termorreceptores, [517](#), [520](#)

Testículo(s), [495-504](#), [496f](#)
células de Sertoli dos, [497-499](#), [498f](#)
células espermatogênicas dos, [498f](#), [498-504](#), [500f](#), [501f](#)
células intersticiais de Leydig nos, [495](#), [504](#), [506f](#)
ciclo do epitélio seminífero nos, [504](#), [505f](#)
diferenciação das espermatogônias nos, [498f](#), [499](#), [500f](#)
divisão meiótica dos espermatócitos nos, [498f](#), [499-501](#), [500f](#)
estrutura dos espermatozóides nos, [503-504](#), [502f](#)
estrutura geral dos, [503](#)
histofisiologia dos, [504-506](#), [506f](#), [507f](#)
suprimento vascular para os, [495-496](#)
transformação das espermátides nos, [501-504](#), [501f](#), [502f](#)
túbulos seminíferos dos, [495](#), [496f-498f](#)

Testosterona efeito na cartilagem, [137t](#)
no sistema reprodutor masculino, [495](#), [504](#), [505](#), [507f](#)

Tetania, [297q](#), [323q](#)

Tetania muscular, [297q](#), [323q](#)

Tétrades de espermatócitos, [500](#)

Tetrâmeros de espectrina na membrana das hemácias, [229](#), [230f](#)

Tetróxido de ósmio, como fixador, [9](#)

Timo, [294-297](#), [295f](#)
córtex do, [295-296](#), [295f](#), [296f](#)
distúrbio congênito do, [297q](#)
histofisiologia do, [297](#)
involução do, [295](#)
linfócitos T no, [238](#)
medula do, [295f](#), [296f](#)
suprimento vascular para, [296-297](#)

Timócitos, [295](#)

Timopoietina, [297](#)

Timosina, [43](#), [45t](#), [296-297](#)

Tímpano, [533f](#)

Timulina, [297](#)

Tipo de sinapse em passagem (*en passant*), [205](#)

Tireocalcitonina, [318t](#), [322](#)

Tireoglobulina, [319](#), [320](#), [321f](#)

Tireoidectomia, [322q](#)

Tireoperoxidase, [320](#)

Tireotrofina, [315](#)
 coriônica, [489](#)

Tireotrofos, [314](#)

Tireotrofina coriônica, [489](#)

Tirosina diiodada, [320](#)
 moniodada, [320](#)

Tirosinase, [338](#), [347](#)

Tiroxina (T4) e tireotrofos, [315](#)
 efeitos fisiológicos da, [320](#)
 efeitos na cartilagem, [137t](#)
 funções da, [317](#), [318t](#)
 liberação da, [320-321](#)
 no colóide, [319](#)
 produção de timulina e, [297](#)
 síntese de, [320-321](#), [321f](#)

Titina, [168](#), [169t](#)

Todo-trans-retinal, [528](#)

Tolerância a drogas, [439q](#)
 imunológica, [283](#)

Tonofibrilas, [337](#), [337f](#)

Tonofilamentos, [47t](#), [336](#)

Tonofilamentos de queratina, [105](#)

Tonsila faríngea, [307](#), [307f](#), [356](#)

Tonsilas, [307-308](#), [307f](#), [356](#)

Tonsilas linguais, [308](#), [383f](#)

Tonsilas palatinas, [307](#), [383f](#)

Tônus vasomotor, [264](#)

Toxina botulínica tipo A, (“botox”), [176q](#)
 tipo B, [207](#)

Trabéculas aracnóideas, [218](#)
 do baço, [301](#), [301f](#), [302](#), [302f](#)
 do linfonodo, [298](#), [298f](#)
 ósseas, [145](#), [148](#), [149f](#), [150f](#)

Tradução, [24-27](#), [25f-27f](#)

Tráfego de membranas, [33](#), [34f](#)

Trama cortical das células pilosas, 541

Trama terminal, 45, 95f

Transcitose, 270f, 271, 410

Transcrição, 21, 24, 59-61, 60f

Transdução de sinais, 21, 309
vias para, 64

Transducina, na fotorrecepção, 528

Transferrina, 306

Transferrina testicular, 499

Transmissão de volume, 209

Transmissão do estímulo nas junções neuromusculares, 174, 177f

Transmissão do impulso nas junções neuromusculares, 173-176, 174f-177f

Transplante autólogo, 248q

Transportador no complexo do poro nuclear, 52

Transporte acoplado, 18f, 19, 20
anterógrado, 30, 31
axonal, 195, 196
antiporte, 18f, 19
ativo, 17, 18f, 19
primário pela bomba de $\text{Na}^+\text{-K}^+$, 19
secundário, mediado por proteínas carreadoras, 20
através de poros nucleares, 53-54, 56f
através de proteínas de membrana, 16-19, 18f
de proteínas lisossômicas, 31, 31f
do proteínas da via de secreção regulada, 30f, 31
mediado por receptor, 54, 219
passivo, 17, 18f, 19
pela via de secreção constitutiva, 31
retrógrado, 30
axonal, 195, 196
simporte, 18f, 19
uniporte, 18f, 19

Transporte acoplado, 18f, 19, 20

Transporte anterógrado, 31
axonal, 195, 196

Transporte antiporte, 18f, 19

Transporte ativo, 17, 18f, 19
primário, pela bomba de $\text{Na}^+\text{-K}^+$, 19

secundário, por proteínas carreadoras acopladas, 20

Transporte axonal, 195-196, 196q

Transporte de gases, 351

Transporte de proteínas da via de secreção regulada, 30f, 31

Transporte de proteínas lisossômicas, 31, 31f

Transporte mediado por receptores na barreira hematoencefálica, 219
na cesta nuclear, 53

Transporte passivo, 17, 18f, 19

Transporte retrógrado, 30
axonal, 195, 196

Transporte simporte, 18f, 19

Transporte uniporte, 18f, 19

Traquéia, 352t, 357-360, 358f
adventícia da, 360
mucosa da, 358, 358f
submucosa da, 358f, 359

Trato digestivo, 387-417. *See also* Sistema digestivo.
definição, 387
esôfago no, 389-391, 400t
estômago, 391-396, 400t
histologia do, 387-388, 388f, 400t-401t
inervação do, 388-389
intestino delgado no, 400t-401t, 404-413
intestino grosso no, 401t, 413-417

Trato gastrointestinal. *See* Trato digestivo, Sistema Digestivo Trato hipotalâmico-hipofisário, 312f, 316

Tríade(s) na retina, 529
no tecido muscular esquelético, 165, 166f

Tricrômico de Masson, 3t

Trifosfato de adenosina (ATP) ligação à merosina pesada, 170
na contração muscular, 171, 172f, 173
na sinalização, 20
nas células cromafins, 329
nas mitocôndrias, 39f, 41
no transporte ativo, 19

Trifosfato de guanosina (GTP), 21

Trifosfato de inositol (IP3), 22
como segundo mensageiro, 20

Triglicerídeos absorção e processamento dos, [412](#), [413f](#)
digestão dos, [119](#), [121f](#)
no citoplasma, [42](#)

Trígono fibroso, [275](#)

Trígono vesical, [467](#)

Tri-iodotironina (T₃) e tireotrofos, [314](#)
efeitos fisiológicos da, [321](#)
funções da, [317](#), [318t](#)
liberação da, [321](#)
no colóide, [319](#)
síntese da, [320-321](#), [321f](#)

Trisquélios de clatrina, [30f](#), [31](#), [31f](#), [32-33](#), [34f](#)

Trissomia, [70q](#)

Trissomia do, [21](#), [58q](#), [70q](#)

Trítio (³H), na auto-radiografia, [5-6](#), [7f](#)

Troca pelo cloreto, [227](#), [369](#)

Trocas de oxigênio, [369-370](#)

Trocas gasosas, [364f](#), [369-370](#)

Trofoblastos, [487](#), [488f](#)

Trombina, [241](#)

Trombo, [240f](#), [241](#)

Trombocitopenia, [243q](#)

Tromboembolismo, [243q](#)

Trombomodulina e formação do coágulo, [241](#)

Tromboplastídeos. *See* [Plaqueta\(s\)](#).

Tromboplastina tecidual, na formação do coágulo, [241](#)

Tromboplastina, na formação do coágulo, [240](#)

Trombopoietina, [247t](#)

Trombospondina, [240](#)

Tromboxano(s) liberação pelos mastócitos, [120](#), [122-123](#), [122f](#), [123t](#)
na formação do coágulo, [241](#)
na resposta inflamatória, [124](#)

Trompa de Eustáquio, [533](#), [533f](#)

Trompa de Falópio, [470f](#), [476](#), [480-481](#), [482f](#)

Tronco pulmonar, 259, 273

Tropocolágeno, 77f, 79-80, 79f, 81q, 115

Tropomiosina no tecido muscular esquelético, 168f, 169t, 171
no tecido muscular liso, 186

Tropomodulina, no tecido muscular esquelético, 168, 168f, 169t

Troponina ausência de, no tecido muscular liso, 186
no tecido muscular esquelético, 168f, 169t, 171

Tuba auditiva, 533, 533f

Tuba uterina, 470f

Tubo neural, 189

Tubos de Schwann, 224

α -tubulina, 44f

β -tubulina, 44f

γ -tubulina, 49

Túbulo distal, 454-456, 455f
contorcido, 446f, 452f, 454, 455, 465t

Túbulo(s). *See also* Microtúbulo(s).
das plaquetas, 239f, 240, 242t
seminíferos, 495-504, 496f-498f
T (transversais) do tecido muscular cardíaco, 183, 184t
do tecido muscular esquelético, 164, 167f, 184t
uriníferos, 444-458, 445f-446f, 452f, 463f, 466t

Túbulos coletores, 457-458, 465t
corticais, 452f, 456
estrutura dos, 445f-446f, 452f, 457f, 458f, 465t
medulares, 452f, 456
papilares, 443, 444, 456
perda de água e uréia do filtrado nos, 464

Túbulos proximais, 447f, 451-453, 452f, 453f, 465t
contorcidos, 446f, 451-452, 452f
reabsorção nos, 461

Túbulos retos, 495, 506-507, 508t

Túbulos seminíferos, 495, 496f-498f
células de Sertoli dos, 497-498, 498f
células espermatogênicas dos, 498f, 498-504, 500f, 501f
células intersticiais de Leydig nos, 495, 504, 506f
diferenciação das espermatogônias nos, 498f, 499, 500f
divisão meiótica dos espermátócitos nos, 498f, 499-501, 500f

epitélio dos, [495](#), [497](#), [497f](#), [498f](#)

ciclo do, [504](#), [504f](#)

onda do, [504](#)

estrutura do espermatozóides nos, [502f](#), [503-504](#)

transformação das espermátides nos, [501-504](#), [501f](#), [502f](#)

Túbulos transversais (túbulos T) do tecido muscular cardíaco, [183](#), [184t](#)

do tecido muscular esquelético, [164](#), [166f](#), [184t](#)

Túbulos uriníferos, [444-458](#), [445f-446f](#), [452f](#), [463f](#), [466t](#)

Tufelinas, [375](#)

Tumor(es). *See* [Câncer](#).

Túnel interno do órgão de Corti, [539](#)

Túnica adventícia, [257-258](#), [258f](#), [260t](#), [271t](#)

da bexiga, [468](#)

da traquéia, [358f](#), [360](#)

da vagina, [491](#)

das artérias elásticas, [260](#), [260t](#)

das artérias musculares, [260t](#), [262](#)

das arteríolas, [260t](#), [262](#)

das veias, [271t](#), [293](#), [294](#)

do esôfago, [391](#), [400t](#)

do estômago, [400t](#), [402](#)

do intestino delgado, [401t-402t](#), [409](#)

do intestino grosso, [401t](#)

do trato digestivo, [388](#), [388f](#), [401t-402t](#)

do útero, [470f](#), [483](#)

dos ductos linfáticos, [277](#)

dos vasos sanguíneos, [258](#), [258f](#)

espessura da, [264](#)

na regulação da pressão sanguínea, [264](#)

Túnica albugínea do ovário, [469](#)

do pênis, [513](#), [513f](#)

do testículo, [495](#)

Túnica fibrosa do olho, [521-522](#), [521f](#)

Túnica íntima, [257](#), [258](#), [258f](#), [260t](#), [271t](#)

das artérias elásticas, [259](#), [260t](#)

das artérias musculares, [260t](#), [261](#), [261f](#)

das arteríolas, [260t](#), [262](#)

das veias, [271t](#), [272](#)

dos ductos linfáticos, [277](#)

espessura da, [264](#), [265q](#)

Túnica média, [257](#), [258](#), [258f](#), [260t](#), [271t](#)

- das artérias elásticas, [259](#), [260t](#)
- das artérias musculares, [260t](#), [261](#), [261f](#)
- das arteríolas, [260t](#), [262](#), [263f](#)
- das veias, [271t](#), [272](#)
- dos ductos linfáticos, [277](#)
- espessura da, [264](#)

Túnica muscular externa, do ânus, [400t](#), [416](#)

- do colo, [400t](#), [413](#), [415](#)
- do esôfago, [391](#), [400t](#)
- do estômago, [399](#), [400t](#), [402](#)
- do intestino delgado, [401t-402t](#), [409](#)
- do intestino grosso, [400t](#)
- do trato digestivo, [388](#), [388f](#), [401t-402t](#)

Túnica muscular, da vagina, [491](#)

- do oliduto, [481](#)
- do ureter, [466](#)

Túnica nervosa. *See* [Retina](#).

Túnica própria, [497](#)

Túnica vaginal, [495](#)

Túnica vascular do olho, [521f](#), [521-524](#)

Túnica(s), dos vasos, [257-259](#), [258f](#)

U

Ubiquitina ligase, [39](#)

Ubiquitinação, [39](#)

Úlceras, [404q](#)

Ultrafiltrado, [448](#), [453](#), [461](#)

Ultrafiltrado glomerular, [448](#), [453](#), [461](#)

Unha(s), [349f](#), [350](#)

União óssea, [156q](#)

Unidade epidermo-melânica, [339](#)

Unidade formadora de colônias de eritrócitos (CFU-E), [252](#)

Unidade formadora de colônias de granulócitos (CFU-G), [254](#)

Unidade formadora de colônias de granulócitos, eritrócitos, monócitos e megacariócitos (CFU-GEMM), [245t](#), [246](#), [252](#)

Unidade formadora de colônias de granulócitos-macrófagos (CFUGM), [254](#)

Unidade formadora de colônias de linfócitos (CFU-Li), [244](#), [245](#), [245t](#), [255](#), [256](#)

Unidade formadora de colônias de macrófagos (CFU-M), [254](#), [255](#)

Unidade formadora de colônias de megacariócitos (CFU-Meg), [255](#)

Unidade motora, [173](#)

Unidade secretora das glândulas sudoríparas écrinas, [342-343](#), [344f](#)

Unidades de transporte de glicose, [427](#)

Unidades formadoras de eritrócitos (BFU-E), [252](#)

Urato oxidase, [37](#)

Uréia, [439](#)

Ureteres, [443](#), [445f](#), [466-467](#)

Uretra, [443](#), [468](#)

Uretra esponjosa, [468](#)

Uretra membranosa, [468](#)

Uretra peniana, [468](#)

Uretra prostática, [468](#)

Urogastrona, [404](#), [408](#)

Útero, [470f](#), [482-483](#)

ligamento largo do, [469](#), [470f](#)

Utrículo, [535f](#), [535](#), [536f](#), [537f](#)

Úvea (túnica vascular), [521f](#), [521-524](#)

Úvula, [383f](#)

V

Vagina, [470f](#), [490](#)

Valva(s) anais, [416](#)
das veias, [273](#)
de Kerckring, [404](#)
do coração, [273](#), [274q](#)
dos vasos linfáticos, [297](#)
ileocecais, [413](#)
pilóricas, [391](#)

Valva aórtica, [274](#)

Valva bicúspide, [273](#), [274q](#)

Instruções para acesso on-line

Obrigado por adquirir um e-book da Elsevier. Ao comprar este livro você adquiriu também, gratuitamente, o código de acesso que é único, secreto e exclusivo para o dono deste e-book.

Este código lhe dará acesso a um fantástico acervo na internet com diversos recursos que complementam o seu estudo e o seu livro. Para obter seu código de acesso, basta enviar um e-mail para pin@elsevier.com.br, informando:

- o seu nome,
- o ISBN deste livro. Número de 13 dígitos que você encontrará na página de créditos deste livro, começando com “978”,
- o nome da loja em que adquiriu este e-book e
- o número do seu pedido.

Pronto! Você receberá um código de acesso no mesmo e-mail em que encaminhou os seus dados, com todas as informações sobre como ativá-lo imediatamente.

Envie seu email agora!

Observação importante:

A compra deste livro inclui o acesso a materiais complementares on-line para uso exclusivo do comprador. Essa licença e esse acesso funcionam apenas para um usuário por código de acesso. O compartilhamento de senhas é rigorosamente proibido e qualquer tentativa dessa natureza invalidará a senha. O acesso não pode ser compartilhado, revendido ou divulgado.

Os detalhes completos e os termos de uso estão disponíveis no momento do registro, e o acesso estará sujeito à aceitação dos termos de uso.